

آسیب شناسی پایه عمومی



رابینز ۲۰۱۸

Quick

Reference



ترجمه و تلخیص:
دکتر امین رضوانی همدانی
بورد تخصصی آسیب شناسی

سرشناسه	: رضوانی همدانی، امین، ۱۳۵۸ -
عنوان و نام پدیدآور	: آسیب‌شناسی پایه عمومی رایبیز ۲۰۱۸ / ترجمه و تلخیص امین رضوانی همدانی.
مشخصات نشر	: تهران: اندیشه رفیع، ۱۳۹۷.
مشخصات ظاهری	: ۲۲۵ص: محور (رنگی) ، جدول (رنگی) ، نمودار (رنگی).
شابک	: 978-964-987-856-0
وضعیت فهرست نویسی	: فیا
پادداشت	: کتاب حاضر برگرفته از کتاب "Robbins basic pathology, 10th. ed, c2017" تالیف ونی کومار، ایل. ک عباس، جانسی استراست.
عنوان دیگر	: اصول پاتولوژی عمومی.
موضوع	: آسیب‌شناسی
موضوع	: Pathology
شناسه افزوده	: کومار، ونی، ۱۹۲۴ - م.
شناسه افزوده	: Kumar, Vinay
شناسه افزوده	: عباس، ایل. ک.
شناسه افزوده	: Abbas, Abul K
شناسه افزوده	: استر، جان سی.
شناسه افزوده	: Aster, Jon C
شناسه افزوده	: رایبیز، استنلی لنوآرد، ۱۹۱۵ - م. اصول پاتولوژی عمومی
رده بندی کنگره	: RB111 / P5 ۱۳۹۷
رده بندی دیویی	: ۶۱۶ - ۷
شماره کتابشناسی ملی	: ۵۲۳۳۴۴۶



اندیشه رفیع ناشر کتب علوم پزشکی

نماینده های فروش:	
• بابل	کتابسرای اندیشه
• مشهد	کتابفروشی مجد دانش
معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد	
	کتابفروشی جهاد دانشگاهی
• تبریز	کتابفروشی شیرنگ
	کتابفروشی بابک
• شیراز	کتابفروشی نور دانش
معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز	
• کرمان	کتابفروشی پایپروس
• ارومیه	کتابفروشی شهر کتاب پزشکی
• اردبیل	کتابکده خیام
• اهواز	کتابفروشی رشد
• خرم آباد	کتابفروشی نشر و قلم
• زاهدان	کتاب پزشکی اطباء
• گرگان	کتابفروشی جلالی
• قم	کتابفروشی فانوس اندیشه
• شهرکرد	کتابفروشی کالج
• قزوین	کتابفروشی حکیم
• کاشان	خانه کتاب (سارپوک)
• همدان	کتابفروشی دانشجو
• پاسوج	خانه کتاب
• یزد	کتابفروشی آرمان
• اصفهان	کتابفروشی کیا
	کتابفروشی پارسا
• ایلام	کتابفروشی رشد
• کرمانشاه	کتابفروشی دانشمند
• زنجان	کتابفروشی کسری
• رشت	کتابفروشی مژده
• بروجرد	کتابفروشی ولایت
• چهرم	کتابفروشی کلیه کتاب
• سنندج	کتابفروشی دانشمند
• ساری	کتاب علوم پزشکی

نام کتاب:	خلاصه آسیب شناسی پایه رایبیز (عمومی) ۲۰۱۸
تألیف:	Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jan C. Aster
ترجمه و تلخیص:	دکتر امین رضوانی همدانی
ناشر:	انتشارات اندیشه رفیع
حروفچینی و صفحه آرایی:	محمد بهمنی
نوبت چاپ:	اول - ۱۳۹۷
تیراژ:	۱۰۰۰ جلد
لیتوگرافی:	ندای دانش
چاپ:	منصور
صحافی:	افشین
شابک:	۹۷۸-۹۶۴-۹۸۷-۸۵۶-۰
بها:	۳۵۰۰ تومان

دفتر مرکزی: اندیشه رفیع

خیابان انقلاب - خیابان ۱۲ فروردین - خیابان شهدای ژاندارمری -
مقابل اداره پست - ساختمان ۱۲۶ - طبقه دوم - تلفکس: ۶۶۹۵۰۳۹۳
تلفن: ۶۶۹۷۰۵۱۸ - ۶۶۹۷۰۵۱۷ - ۶۶۹۷۱۴۱۴



مقدمه مترجم

بسمه تعالی

کتاب آسیب‌شناسی پایه رایبیز یکی از مهم‌ترین کتاب‌ها در زمینه پاتولوژی و علوم پایه پزشکی است که سال‌هاست به عنوان منبع آزمون‌های جامع و امتحانات دانشجویان رشته‌های مختلف گروه پزشکی و پیراپزشکی تدریس می‌شود. در ویرایش سال ۲۰۱۸ این کتاب مطالب زیاد و جدیدی در مورد اصول پاتوژنز و ژنتیک بیماری‌ها افزوده شده است.

با توجه به استقبال از ترجمه کامل این کتاب، به همت انتشارات اندیشه رفیع تصمیم بر آن شد که کتاب به صورت قابل فهم و روان و قابل استفاده برای امتحانات دانشجویان خلاصه گردد. تلاش شده در این مجموعه کلیه مطالب اصلی و نکات کاربردی و مهم کتاب به صورت مناسب جمع‌آوری شود. امیدوارم کتاب حاضر مورد استفاده دانشجویان و علاقمندان قرار گیرد.

در پایان از زحمات انتشارات اندیشه رفیع و همچنین برادر ارجمندم آقای ارشاد رضوانی که در تهیه و تدوین این مجموعه مرا یاری کردند سپاسگزارم.

پاییز ۹۷

دکتر امین رضوانی همدانی

Amin_Rez@yahoo.com



فهرست

فصل ۱ - سلول به عنوان واحد سلامت و بیماری	۹
فصل ۲ - آسیب سلول، مرگ سلول و سازگاری	۲۶
فصل ۳ - التهاب و ترمیم	۴۲
فصل ۴ - اختلالات همودینامیک، ترومبوآمبولی و شوک	۷۰
فصل ۵ - بیماری‌های سیستم ایمنی	۸۶
فصل ۶ - نئوپلازی	۱۳۴
فصل ۷ - بیماری‌های ژنتیکی و کودکان	۱۶۶
فصل ۸ - بیماری‌های محیطی و تغذیه‌ای	۲۰۳
فصل ۹ - آسیب‌شناسی عمومی بیماری‌های عفونی	۲۳۰

سلول به عنوان

واحد سلامت و بیماری

دو نوع تغییرات عمده در DNA انسان عبارتند از:

۱. پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP) یعنی تغییرات در جایگاه یک نوکلئوتید منفرد که همیشه دو آللی هستند (مثل A یا T)

ویژگی‌های اصلی SNAها عبارتند از:

- در سراسر ژنوم (اگزون - اینترون - نواحی بین ژنی) رخ می‌دهند.

- ۱٪ آنها در نواحی غیرکدکننده ایجاد می‌شوند و می‌توانند بیان ژن را تغییر دهند.

- ممکن است SNPها خنثی باشند که اثری روی عملکرد ژن ندارند.

- ممکن است به عنوان نشانگر در مجاورت با یک ژن عامل بیماری باشند و به این حالت پیوستگی نامتعادل گفته می‌شود.

- اثر SNPها در ایجاد بیماری ضعیف است.

۲. تفاوت در تعداد کپی (CNV) به معنای تغییرات ژنتیکی هستند که از دنباله‌های بزرگ پیوسته DNA تشکیل شده‌اند، طول آنها از ۱۰۰۰ جفت تا میلیون‌ها جفت متغیر است. برخی از آنها دو آللی هستند. برخی دارای آلل‌های متعدد هستند. ۵۰٪ از CNVها توالی کدکننده ژن را دربر می‌گیرند.

ساختار هیستون

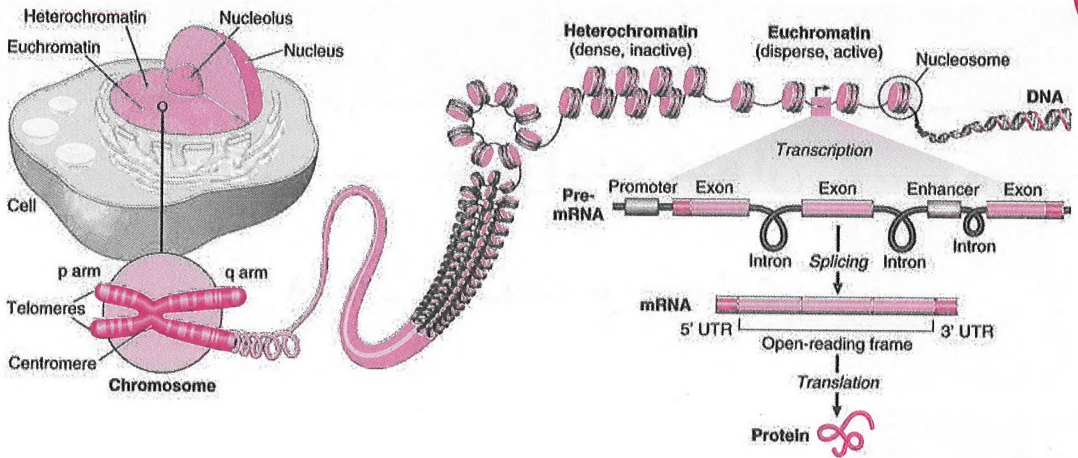
سلول‌های مختلف بدن عملکرد و ساختار متفاوتی دارند که ناشی از تغییرات بیان ژن می‌باشد. این تفاوت توسط تغییرات

از آنجا که اختلالات سلولی ریشه در تغییرات مولکولی دارند لذا اساس پاتولوژی، فهم اختلالات سلول و مولکول است.

ژنوم غیر کد کننده

ژنوم انسان حاوی ۳/۲ میلیارد جفت باز DNA است که فقط حدود ۲۰,۰۰۰ ژن کدکننده پروتئین هستند (۱/۵٪). تفاوت سلول انسانی با بقیه موجودات در مابقی ژنوم (۹۸/۵٪) آن است که غیر کد کننده می‌باشند. این نواحی غیر کد کننده ژنوم ماده تاریک ژنوم نیز نام دارند. این نواحی به تنظیم بیان ژن‌ها می‌پردازند (برنامه‌ریزی ساختاری). دسته‌های اصلی ژنوم غیر کدکننده عبارتند از:

۱. نواحی پروموتور (پیش‌برنده) و enhancer (تقویت کننده)
 ۲. جایگاه‌های اتصال برای پروتئین‌ها که ساختارهای کروماتینی را تنظیم می‌کنند.
 ۳. RNAهای تنظیمی غیر کدکننده که به صورت RNA، میکرو RNA و RNA طویل غیر کد کننده می‌باشند.
 ۴. عناصر ژنتیکی متحرک (مثل ترانسپوزون‌ها) حدود ۱/۳ ژنوم انسان هستند (ژنوم جهنده) که سازمان‌دهی کروماتین را انجام می‌دهند.
 ۵. نواحی ساختاری خاص DNA شامل تلومرها (انتهای کروموزوم) و سانترومرها (افسار کروموزوم).
- بسیاری از تفاوت‌های ژنتیکی بین انسان‌ها (پلی مورفیسم) با نواحی غیر کدکننده ارتباط دارند. ۹۹/۵٪ DNA در انسان‌های مختلف مشابه است. بنابراین تفاوت‌های فردی تنها در کمتر از ۰/۵٪ DNA کد می‌شود.



شکل ۱-۱. سازمان یابی DNA هسته‌ای. در سطح میکروسکوپ نوری، ماده ژنتیکی هسته به صورت پراکنده (یوکروماتین فعال است) یا کاملاً متراکم (هتروکروماتین که از نظر رونویسی غیرفعال است) قرار می‌گیرد. کروماتین می‌تواند به صورت مکانیکی به غشاء هسته متصل باشد، لذا اختلالات غشاء هسته می‌تواند رونویسی را تحت تأثیر قرار دهد. کروموزوم‌ها (همان‌طور که نشان داده شده‌اند) تنها در هنگام تقسیم سلول با میکروسکوپ نوری قابل مشاهده‌اند. کروموزوم‌ها در هنگام میتوز به صورت کروماتیدهای جفتی در می‌آیند که در سانترومر بهم متصل شده‌اند. سانترومرها به عنوان محلی برای تشکیل کمپلکس پروتئینی کینتوکور^۱ عمل می‌کنند که جدا شدن کروموزوم‌ها را در منافذ تنظیم می‌نماید. تلومرها توالی‌های نوکلئوتیدی تکراری هستند که انتهای کروماتیدها را می‌پوشانند و اجازه می‌دهند همانندسازی‌های مکرر کروموزومی بدون حذف DNA از انتهای کروموزوم‌ها انجام شود. کروماتیدها دارای بازوهای کوتاه ("P" Petite) و بلند "Q" (حرف بعدی در الفبا) هستند. طرح نواری باندی (banding) مشخصه کروماتیدها به محتوای نسبی GC نسبت داده می‌شود (محتوای GC در باندها نسبت به نواحی بین باندها کمتر است). ژن‌ها تمایل دارند در نواحی بین باندها مستقر شوند. هر رشته کروماتین از مجموعه نوکلئوزوم‌ها تشکیل شده است - که شامل DNA پیچیده به دور هسته‌های هیستونی اکتامریک هستند. نوکلئوزوم‌ها توسط پیوند دهنده‌های DNA به هم وصل شده‌اند. پیش‌برنده‌ها^۳ نواحی غیرکدکننده DNA هستند که رونویسی ژن را آغاز می‌کنند. آنها روی همان رشته ژن مربوطه و در بالادست آن قرار گرفته‌اند. تقویت‌کننده‌ها^۴ عناصر تنظیم‌کننده‌ای هستند که می‌توانند بیان ژن را از فاصله‌ای در حد ۱۰۰ KB یا بیشتر تنظیم نمایند. آنها این عمل را با ایجاد حلقه بازگشتی روی آغازگر و فراخوانی عوامل دیگر که برای بیان گونه‌های پیش-mRNA لازمند انجام می‌دهد. توالی‌های اینترونی متعاقباً بریده شده و از پیش-mRNA خارج می‌شوند تا پیغام نهایی شامل آگزونها (که به پروتئین ترجمه می‌شوند) و نواحی غیرقابل ترجمه ۳' و ۵' (UTR)^۵ (که ممکن است نقش تنظیمی داشته باشند) ساخته شود. علاوه بر تقویت‌کننده‌ها، پیش‌برنده‌ها و توالی‌های UTR، عناصر غیر کدکننده دیگری نیز در سراسر ژنوم یافت می‌شوند که شامل تکرارهای کوتاه، نواحی متصل شونده به عامل تنظیم‌کننده، RNAهای تنظیمی غیر کدکننده و ترانس‌پوزون‌ها می‌باشند.

1. Kinetochor; 2. به معنی کوچک; 3. Promoter; 4. Enhancers; 5. Untranslated region

ب) یوکروماتین دارای نمای پراکنده که از نظر رونویسی فعال است.

تنها یوکروماتین می‌تواند اجازه بیان ژن را بدهد و لذا شدیداً تحت کنترل می‌باشد.

۲- متیلاسیون DNA. متیلاسیون سبب متراکم شدن و خاموش شدن ژن می‌شود. متیلاسیون توسط متیل ترانسفرازها و سایر آنزیم‌ها ایجاد می‌شود.

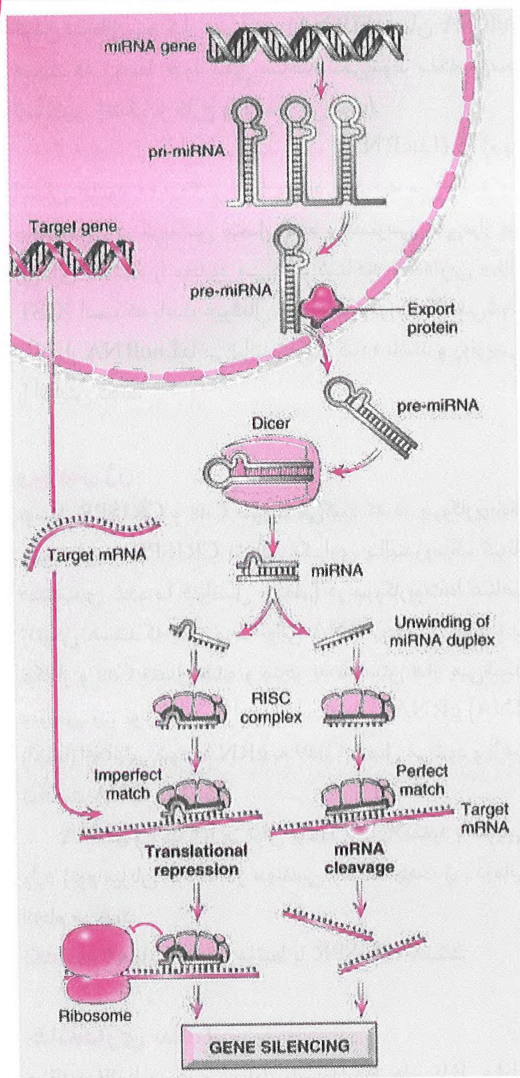
۳- عوامل تغییر دهنده هیستون که عبارتند از:

اپی ژنتیک تنظیم می‌شود. این تغییرات اثرات زیر را دارند:

۱- سازمان‌یابی کروماتین. ژنوم انسان نوکلئوزوم‌هایی به طول ۱۴۷ جفت باز دارد که به دور هسته مرکزی پروتئینی به نام هیستون پیچیده‌اند. نوکلئوزوم‌ها مثل دانه تسبیح در امتداد یکدیگر هستند و کل ساختار آنها کروماتین نام دارد.

کروماتین هسته‌ای به دو شکل است:

الف) هتروکروماتین دارای نمای متراکم که از نظر رونویسی غیرفعال است.



شکل ۱-۲. تشکیل میکرو RNAها (miRNA) و نحوه عملکرد آنها در تنظیم فعالیت ژن. ژن miRNA ترجمه می‌شود و یک miRNA اولیه (pri-miRNA) می‌سازد که در داخل هسته فرآوری شده و پیش-miRNA را تشکیل می‌دهد. پیش-miRNA یک RNA تک‌رشته‌ای با ساختارهای حلقه سنجاق‌سری^۱ ثانویه است که دنباله‌ای از RNA دورشته‌ای را ایجاد می‌کند. پس از اینکه این پیش-miRNA توسط پروتئین‌های انتقالی اختصاصی از هسته خارج شد، آنزیم سیتوپلاسمی دایسر، پیش-miRNA را برش می‌زند تا یک miRNA بالغ دورشته‌ای به طول ۲۱ تا ۳۰ نوکلئوتید تولید کند. سپس دو رشته این miRNA از هم جدا می‌شوند و تک‌رشته‌های حاصل وارد مولتی پروتئین RISC می‌شوند. جفت شدن بازها بین miRNA تک‌رشته‌ای و mRNA هدف باعث می‌شود که RISC، mRNA هدف را بشکند یا ترجمه آن را مهار کند که هر دو حالت باعث خاموشی ژن mRNA پس از ترجمه می‌گردد.

الف) کمپلکس شکل‌گیری مجدد کروماتین که جایگاه نوکلئوزوم‌ها را تغییر می‌دهند.

ب) کمپلکس نویسنده کروماتین بیش از ۷۰ نوع تغییر کووالان در هیستون‌ها ایجاد می‌کند که نشانه (mark) نام دارد. این تغییرات شامل متیلاسیون، استیلاسیون، فسفریلاسیون اسیدهای آمینه هستند.

متیلاسیون اسیدهای آمینه لیزین توسط استیل ترانسفراز باعث فعال‌سازی با مهار رونویسی می‌شود.

- استیلاسیون لیزین باعث بازشدن کروماتین و رونویسی می‌شود.

- داستیلازها برعکس باعث تراکم کروماتین می‌شوند.

- فسفریلاسیون هیستونی اسیدهای آمینه سرین، کروماتین را باز یا متراکم می‌کند و می‌تواند باعث افزایش یا کاهش رونویسی شود.

ج) نشانه‌های روی هیستون توسط پاک‌کن‌های کروماتین قابل برگشت هستند. پروتئین‌های دیگری به نام خواننده کروماتین باعث تنظیم بیان ژن می‌شوند.

نکته: تغییرات اپی‌ژنتیک برخلاف تغییرات ژنتیک قابل برگشت هستند.

میکرو RNA و RNA طویل غیر کدکننده

این RNAها تنظیم کننده ژن هستند. این RNAها کد می‌شوند ولی ترجمه نمی‌گردند.

۱- میکرو RNA (miRNA)، RNAهای کوتاهی (به طور متوسط ۲۲ نوکلئوتید) هستند که ترجمه mRNA هدف به پروتئین را تنظیم می‌کنند. خاموش شدن بیان ژن پیش از رونویسی توسط miRNA مکانیسم اساسی تنظیم ژن است. ژنوم انسان حاوی حدود ۶۰۰۰ ژن miRNA است. که هر miRNA چندین ژن را تنظیم می‌کند. رونویسی ژن miRNA، یک miRNA اولیه ایجاد می‌کند که توسط آنزیم دایسر برش داده می‌شود. در نتیجه miRNA بالغ حاصل می‌شود که با کمپلکس خاموش کننده مرتبط با RNA (RISC) متصل می‌شود. در نتیجه mRNA شکسته شده و ترجمه نمی‌شود.

نکته: RNAهای کوچک مداخله‌گر (SIRNA) توالی‌های کوتاهی هستند که وارد سلول شده و به آنزیم دایسر متصل می‌شوند و با RISC واکنش می‌دهند. SIRNA به صورت آزمایشگاهی ساخته می‌شوند و به عنوان درمانی برای خاموش

متصل می‌شوند.

۲- **لیزوزوم‌ها** حاوی آنزیم هستند که پروتئین‌ها، لیپیدها، پلی‌ساکاریدها و اسیدهای نوکلئیک را هضم می‌کنند و میکروب را نیز تجزیه می‌کنند.

۳- **پراکسی‌زوم‌ها** حاوی کاتالاز - پراکسیداز و آنزیم‌های اکسیداتیو هستند و نقش اصلی در تخریب اسیدهای چرب زنجیره بلند دارند و باعث تولید H_2O_2 می‌شوند.

وزیکول‌های اندوزومی مواد وارد شده به سلول را به جایگاه خاصی حمل می‌کنند یا مواد تازه تولید شده را به سطح سلول می‌برند. حرکت مواد در سلول توسط اسکلت سلولی تنظیم می‌شود. اسکلت سلولی شکل سلول و قطبیت سلول را نیز فراهم می‌کند، به خصوص در سلول‌های اپی‌تلیال که دارای یک غشاء رأسی و یک دیواره بازولترال (قاعده جانبی) هستند. ATP اصلی‌ترین منشأ انرژی سلول است که عمدتاً در میتوکندری‌ها و از طریق فسفریلاسیون اکسیداتیو تولید می‌شود. میتوکندری‌ها حامل واسطه‌های کاتابولیسم سلولی نیز هستند و محل تولید ماکرومولکول‌های خاصی (مثل هم) و همچنین آغازگر آپوپتوز می‌باشند.

نکته: در فرآیند تقسیم سلول، ارگانل‌ها نیز باید صورت مساوی تقسیم شوند (بیوزنز ارگانلی).

نکته: کاتابولیسم نهایی اجزای فرسوده در لیزوزوم انجام می‌شود.

غشاء پلاسمایی

حاوی مایعی دو لایه از فسفولیپیدها هستند که سر آبدوست آنها به سمت محیط خارج قرار دارند و دم لیپیدی آب‌گریز آنها به صورت سدی مانع از انتشار غیرفعال مولکول‌های بزرگ یا باردار می‌شوند. پراکندگی فسفولیپیدهای غشایی غیرقرینه است. انواع فسفولیپیدهای مهم عبارتند از:

- ۱- فسفاتیدیل اینوزیتول در بخش داخلی غشاء است و به عنوان داربست الکترواستاتیک پروتئین‌های داخل سلول عمل می‌کند. همچنین باعث انتقال سیگنال‌های ثانویه می‌شود.
- ۲- فسفاتیدیل سرین در سمت داخلی غشاء بار منفی ایجاد می‌کند و در تعادل الکترواستاتیک بین پروتئین‌ها نقش دارد. در هنگام آپوپتوز این ماده به سمت خارج غشاء حمل می‌شود و سلول‌های فاگوسیت را به سمت خود می‌کشد.

نکته: فسفاتیدیل سرین کوفاکتور برای پلاکت‌ها است.

۳- گلیکولیپیدها و اسفنگومیلین روی سطح خارج غشاء

کردن سرطان به کار می‌روند. (SIRNA همان miRNA هستند که توسط خود بدن ساخته نمی‌شوند بلکه توسط دستکاری ژنتیک از خارج وارد بدن می‌شوند).

۲- **RNA طویل غیر کدکننده (LncRNA)** در ژنوم انسان حدود ۳۰,۰۰۰ از آنها وجود دارد که می‌توانند به جایگاه‌هایی در کروماتین متصل شده و دسترسی پلی‌مراز به ژن‌های کدکننده را محدود می‌کنند. شناخته شده‌ترین مثال XIST است که باعث غیرفعال شدن کروموزوم X می‌شود. برخی از LncRNAها می‌توانند تقویت کننده باشند و رونویسی را افزایش دهند.

ویرایش ژن

توسط CRISPR و Cas صورت می‌گیرد که در پروکاریوت‌ها وجود دارند. CRISPR (توالی تکراری پالیندرومیک کوتاه دسته‌بندی شده با فواصل منظم) در پروکاریوت‌ها عناصر ژنتیکی هستند که به صورت توالی RNA رونویسی شده و به نوکلئاز و Cas متصل شده و منجر به شکستن فاژ می‌شوند. ویرایش ژن توسط این فرآیند با استفاده از gRNA (RNA راهنما) انجام می‌شود. gRNA به Cas9 متصل می‌شود و باعث شکست DNA می‌شود.

gRNA و Cas9 را می‌توان توسط یک پلاسمید باکتریایی وارد ژنوم میزبان کرد که در مهندسی ژنتیک جهت ژن درمانی انجام می‌شود.

نکته: Cas همان ژن‌های مرتبط با CRISPR هستند.

خانه‌داری سلولی

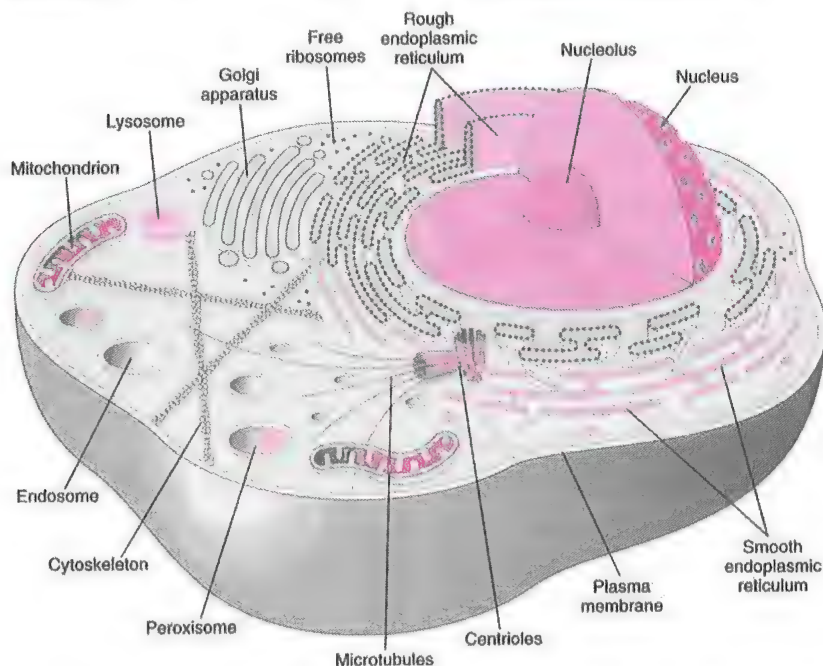
عملکرد خانه‌داری طبیعی سلولی توسط ارگانل‌های داخل سلولی دارای غشا انجام می‌شود. پروتئین‌های تازه ساخته شده غشاء سلول در شبکه اندوپلاسمیک خشن (RER) تولید شده و در دستگاه گلژی ذخیره می‌شوند و به غشاء پلاسمایی می‌روند. پروتئین‌هایی که هدفشان سیتوزول است در ریبوزوم تولید می‌شوند. شبکه اندوپلاسمیک صاف (SER) در گنادها و کبد فراوان هستند و تولید استروئید و لیپوپروتئین می‌کنند و داروها را به مولکول‌های قابل حل در آب تبدیل می‌کنند.

سلول‌ها انواع مختلف مولکول‌ها را اندوسیتوز می‌کنند و آنها را تخریب می‌کنند که تخریب از سه راه صورت می‌گیرد:

- ۱- **پروتئازوم‌ها** کمپلکس‌های نابود کننده پروتئین‌های سیتوزول خاصی هستند و پپتید آزاد می‌کنند که به MHC-I

Relative volumes of intracellular organelles (hepatocyte)

Compartment	% total volume	number/cell	role in the cell
Cytosol	54%	1	metabolism, transport, protein translation
Mitochondria	22%	1700	energy generation, apoptosis
Rough ER	9%	1*	synthesis of membrane and secreted proteins
Smooth ER, Golgi	6%	1*	protein modification, sorting, catabolism
Nucleus	6%	1	cell regulation, proliferation, DNA transcription
Endosomes	1%	200	intracellular transport and export, ingestion of extracellular substances
Lysosomes	1%	300	cellular catabolism
Peroxisomes	1%	400	very long-chain fatty acid metabolism



شکل ۱-۳. اجزاء ساب سلولار اصلی در سلول. جدول، تعداد ارگانل‌های مختلف در یک هپاتوسیت معمول و حجم آنها در داخل سلول را نشان می‌دهد.

۱- اکثر پروتئین‌ها عرض غشایی (سراسری) هستند یعنی در عرض غشاء قرار دارند. این پروتئین‌ها دارای بار مثبت هستند که با پروتئین‌های بار منفی فسفولیپیدهای غشایی متصل می‌شوند.

۲- پروتئین‌ها ممکن است در سیتوزول ساخته شوند و پس از ترجمه به گروه‌های پرنیل (مثل فارنسیل مرتبط با کلسترول) یا اسیدهای چرب (مثل اسید پالمیک یا اسید میریستیک) متصل شوند و به سمت داخل غشاء پلاسمایی متصل شوند.

۳- اتصال به غشاء از طریق قلاب‌های گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول روی سطح خارجی غشاء سلول

۴- پروتئین‌های خارج سلولی به صورت گیرکوالان به پروتئین‌های عرض غشایی متصل می‌شوند.

هستند. این مواد در تعاملات سلول‌ها با هم و سلول با ماتریکس خارج سلولی و فراخوانی سلول‌های التهابی و ارتباط اسپرم- تخمک نقش دارند.

نکته: برخی از اجزاء غشاء به صورت خاص با غشاء دو لایه ارتباط هستند و محدوده‌هایی به نام محدوده لیپیدی ایجاد می‌کنند که این محل‌ها در تعامل پروتئین‌ها و سلول‌ها با هم ارتباط دارند.

اعمال غشاء پلاسمایی عبارتند از:

- ۱- نقل و انتقال یون‌ها و متابولیت‌ها
 - ۲- برداشت ماکرومولکول‌ها به صورت مایع و با واسطه گیرنده
 - ۳- تعاملات سلول- لیگاند
 - ۴- تعامل سلول- ماتریکس و سلول- سلول
- پروتئین‌ها به ۴ روش با غشاء پلاسمایی تعامل دارند.

نکته: بسیاری از پروتئین‌های غشاء پلاسمایی به صورت کمپلکس‌های بزرگتر به هم متصل می‌شوند و ساختارهایی تشکیل می‌دهند که (۱) در شبکه اندوپلاسمیک خشن تحت نظارت چاپرون‌ها و سایتوکاین‌ها هستند، (۲) در غشاء پلاسمایی از طریق انتشار جانبی با یکدیگر همراه می‌شوند مثلاً در گیرنده سایتوکاین‌ها.

نکته مهم: بیشتر آنزیم‌های سیتوزول در $\text{pH} = 7.4$ کار می‌کنند ولی آنزیم‌های لیزوزوم‌ها در $\text{pH} = 5$ و کمتر کار می‌کنند.

برداشت فاز مایع با واسطه گیرنده

برداشت مایعات و ماکرومولکول‌ها توسط سلول اندوسیتوز نام دارد.

مولکول‌های کوچک خاص مثل ویتامین‌ها با ایجاد فرورفتگی‌های غشاء به نام **کاوئولا** برداشت می‌شوند. برداشت مولکول‌های بزرگ توسط اتصال به گیرنده‌های خاص انجام می‌شود، ورود به داخل سلول از طریق فرورفتگی غشایی به نام پروتئین کلاترین انجام می‌شود.

خروج مولکول‌های بزرگ از سلول **اگزوسیتوز** نام دارد، مثل خروج پروتئین‌های سلولی و زیکول‌ها

ترانس‌سیتوز حرکت وزیکول‌های اندوسیتوز شده بین قسمت رأس و قاعده‌ای سلول است که در این فرآیند پروتئین‌های دست‌نخورده از عرض سد اپی‌تلیال عبور می‌کنند (مثل آنتی‌بادی دریافت شده از شیر مادر در عرض اپی‌تلیوم روده) و یا انتقال سریع حجم بالای مواد حل شدنی.

انواع اندوسیتوز

۱- اندوسیتوز با واسطه کاوئولا

کاوئولا فرورفتگی‌های فاقد پوشش غشاء پلاسمایی هستند که با مولکول‌های متصل به GPI، CAMP، کینازهای SRC و گیرنده فولات در ارتباطند. کاوئولین پروتئین اصلی کاوئولا است. ورود کاوئولا و مواد همراه آن پوتوسیتوز نام دارد (چرخش سلولی).

نکته مهم: کاوئولا در اتصال فولات نقش دارد و از طریق وارد کردن انتگرین‌ها در تنظیم پیام‌رسانی عرض غشاء و چسبندگی سلول نقش دارد.

نکته مهم: جهش در کاوئولین با دیستروفی عضلانی و اختلالات الکتریکی قلب مرتبط است.

۲- پینوسیتوز و اندوسیتوز با واسطه گیرنده

پینوسیتوز (نوشیدن سلولی) در فاز مایع است. در این حالت

نکته: بسیاری از پروتئین‌های غشاء پلاسمایی به صورت کمپلکس‌های بزرگتر به هم متصل می‌شوند و ساختارهایی تشکیل می‌دهند که (۱) در شبکه اندوپلاسمیک خشن تحت نظارت چاپرون‌ها و سایتوکاین‌ها هستند، (۲) در غشاء پلاسمایی از طریق انتشار جانبی با یکدیگر همراه می‌شوند مثلاً در گیرنده سایتوکاین‌ها.

نکته: سمت خارج سلول غشاء پلاسمایی از کربوهیدرات‌ها پوشیده است که **گلیکوکالیکس** نام دارند و به عنوان سدی مکانیکی و همچنین عامل ارتباط سلول‌ها عمل می‌کنند.

انتشار غیرفعال غشاء

مولکول‌های کوچک غیرقطبی مثل O_2 و CO_2 و مولکول‌های هیدروفوب مثل استرادیول و ویتامین D و مولکول‌های قطبی کوچک با وزن کمتر از ۷۵ دالتون مثل آب و اتانول و اوره از این روش انتقال می‌یابند. در مقابل غشاء لیپیدی مانع عبور گلوکز و یون‌ها می‌شود.

ناقلین و کانال‌های پروتئین

مولکول‌های قطبی بزرگتر باید توسط پروتئین‌های غشاء پلاسمایی انتقال یابند. یون‌ها و مولکول‌های کوچک تا ۱۰۰۰ دالتون توسط کانال‌های ناقلین انتقال می‌یابند، یون‌ها و قند و نوکلئوتیدها نیز از این روش انتقال می‌یابند.

پروتئین‌های ناقل: به ماده حل شدنی مخصوص خود متصل می‌شوند و آهسته عمل می‌کنند.

پروتئین‌های کانالی: حفراتی هیدروفیل ایجاد می‌کنند که در هنگام باز شدن امکان حرکت سریع مواد فعال شده را فراهم می‌کنند.

انتقال غیرفعال: توسط گرادیان غلظتی یا الکتریکی بین داخل و خارج سلول انجام می‌شود.

انتقال فعال: برخلاف گرادیان غلظتی غشاء و توسط پروتئین‌های ناقل انجام می‌شود. در این روش از ATP استفاده می‌شود. پروتئین‌های عامل مقاومت چند دارویی (MDR) از این روش استفاده می‌کنند (مثل مقاومت در برابر داروهای شیمی‌درمانی) و می‌توانند باعث مقاومت سلول سرطان نسبت به دارو شوند.

اسمز: انتقال آب براساس اسمز می‌باشد. هیپرتونیسیت به سبب حرکت آب به خارج سلول و هیپوتونیسیت به سبب حرکت آب به داخل سلول می‌شود.

نوع می‌باشند.

فیلامان‌های بینابینی به صورت پلی‌مریزه درآمده و باعث قدرت کششی و تحمل استرس مکانیکی می‌شوند.

نکته مهم: لایمن‌های غشاء هسته در تنظیم شکل و رونویسی ژن هسته دخیل هستند. چش در ژن لایمن سبب دیستروفی عضلانی و پروژیریا (بیماری پیری زودرس) می‌شود.

نکته مهم: فیلامان‌های بینابینی پروتئین اصلی مو و اپیدرم هستند.

ج) میکروتوبول‌ها به قطر ۲۵ نانومتر، متشکل از α و β توبولین و دارای قطبیت هستند. انتهای منفی آنها در **مرکز سازمان‌دهنده میکروتوبول (MTOC یا سنتروزوم)** قرار دارد و با سانتیریول‌های جفتی مرتبط است. انتهای مثبت آنها در پاسخ به محرک‌های مختلف بلند و کوتاه می‌شود.

اعمال میکروتوبول‌ها:

۱ - به عنوان کابل حمایتی برای پروتئین‌های مولکولی هستند و امکان حرکت وزیکول‌ها و ارگانل‌ها فراهم می‌کنند. کینزین‌ها انتقال به جلو و داینزین انتقال به عقب را انجام می‌دهند.

۲ - حمایت مکانیکی در هنگام میتوز برای جدا شدن کروماتیدها

۳ - محور مژک‌های اولیه هستند که باعث تنظیم تکثیر می‌شوند.

۴ - محور مژک‌های متحرک هستند (در اپی‌تلیوم برونشیل) یا فلاژل (در اسپرم)

ارتباط متقابل سلول به سلول

اتصالات سلول‌ها سه دسته هستند:

۱ - **اتصالات انسدادی (محکم)** یک سد ممتد بین سلولی که حرکت مواد بین سلول‌ها را محدود می‌کنند. این اتصالات از **آکلودین** و **کلویدین** ساخته شده‌اند. باعث حفظ قطبیت سلول متغیر می‌شوند و سدی مقاوم در برابر مواد محلول هستند.

۲ - **اتصالات لنگری (دسموزوم‌ها)**

- اگر محل اتصال سلول‌ها کوچک باشد **دسموزوم نقطه‌ای (spot)** نام دارد.

- اگر اتصال بین سلول و ECM باشد **همی‌دسموزوم** نام دارد.

نوارهای پهنی بین سلول‌ها تشکیل می‌شوند که **دسموزوم**

غشاء دچار فرورفتگی می‌شود تا یک وزیکول سیتوپلاسمی تشکیل شود. وزیکول‌ها پس از تخلیه به غشاء برمی‌گردند (آگزوستوز).

اندوستیتوز با واسطه گیرنده با تشکیل حفره پوشیده از پروتئین کلاترین شروع می‌شود. **کلاترین** حاوی لیگاندهایی است که به داخل سلول منتقل می‌شوند و یک وزیکول پوشیده از کلاترین تشکیل می‌شود. سپس پوشش وزیکول برداشته می‌شود و ساختارهای اسیدی به نام اندوزوم اولیه تشکیل می‌شوند. اندوزوم اولیه نهایتاً به اندوزوم انتهایی تبدیل می‌شود و به لیزوزوم متصل می‌گردد. اندوستیتوز با واسطه گیرنده، مکانیسم برداشت ماکرومولکول‌های خاص مثل ترانسفرین و LDL است. LDL در داخل اندوزوم به کلسترول متصل می‌شود و ترانسفرین به آهن متصل می‌شود. نقص در گیرنده LDL مسئول هیپرکلسترولمی فامیلی است.

اسکلت سلولی

توانایی سلول در پذیرفتن شکل خاص، قطبیت، ساماندهی ارگانل‌ها توسط داربست پروتئینی اسکلت سلولی انجام می‌شود. سه دسته اصلی پروتئین‌های اسکلت سلولی عبارتند از:

الف) میکروفیلامان‌های اکتین: با قطر ۵ تا ۹ نانومتر متشکل از پروتئین اکتین گلوبولی (G-actin) که فراوان‌ترین پروتئین سیتوزول است.

G اکتین‌ها به صورت غیرکوآلان پلیمر می‌شوند (F-actin) و تبدیل به مارپیچ دورشته‌ای می‌شوند. در سلول عضلانی میوزین به اکتین متصل می‌شود و در طول آن حرکت می‌کند (اساس انقباض عضله). در سلول غیرعضلانی F اکتین باعث حرکت سلول می‌شود.

ب) فیلامان‌های بینابینی به قطر ۱۰ نانومتر شامل لایمن‌های A، B و C که در ساختار هسته وجود دارند. انواع خاص فیلامان بینابینی عبارتند از:

۱ - **ویمنتین** - در سلول‌های مزانشیمی (فیبروبلاست‌های اندوتلیوم)

۲ - **دسمین** که در سلول‌های عضلانی داربست می‌سازد.

۳ - **نوروفیالین** که در آکسون نورون‌ها باعث افزایش قدرت می‌شوند.

۴ - **پروتئین اسیدی فیبریلاری گلیال (GFAP)** در سلول‌های گلیال

۵ - **سیتوکراتین‌ها** در سلول‌های اپی‌تلیال که بیش از ۳۰

کمربندی نام دارند.

اتصالات دسموزومی بین سلول‌ها توسط **کاده‌رین‌ها** انجام می‌شود:

- در دسموزوم نقطه‌ای کاده‌رین به فیلامان بینابینی داخل سلول متصل می‌شوند.

- در دسموزوم کمربندی مولکول‌های چسبندگی با اکترین داخل سلولی ارتباط دارند.

- در همی‌دسموزوم‌ها پروتئین‌های عرض‌غشایی **اینتگرین** به فیلامان داخل سلولی متصل می‌شوند و سلول را به ECM اتصال می‌دهند. کمپلکس‌های چسبندگی کانونی در همی‌دسموزوم قرار دارند و شامل پروتئین‌هایی هستند که در مواجهه با استرس برشی (مثلاً در اندوتلیوم یا میوسیت‌ها) پیام داخل سلول ایجاد می‌کنند.

۳- **اتصالات ارتباطی (فاصله‌ای)** واسطه عبور پیام‌های شیمیایی یا الکتریکی بین سلول‌ها بوده که شامل سوراخ‌های به قطر ۱/۵ تا ۲ نانومتری (به نام **کانکسون**) هستند که از پروتئین‌های هگزامری به نام **کانکسین** ساخته می‌شوند. یون‌ها، قندها، اسیدهای نوکلئیک و اسید آمینه و ویتامین‌ها از این منافذ عبور می‌کنند. نفوذپذیری تحت تأثیر کاهش pH داخل سلول یا افزایش کلسیم داخل سلولی کاهش می‌یابد. این اتصالات ارتباطی در بین میوسیت‌های قلب باعث هماهنگی ضربان قلب می‌شوند.

بیوسفتز: شبکه اندوپلاسمی

ER محل تولید پروتئین‌های عرض‌غشایی و لیپیدهای مورد نیاز برای تشکیل غشاء است. ER به صورت مارپیچ مشبک از لوله‌های منشعب و تیغه‌های مسطح است. ER دو نوع است:

۱- ER فشن (RER)

ریبوزوم‌های متصل به غشاء روی سطح سیتوزولی RER، mRNA را به پروتئین رونویسی می‌کنند. پروتئین‌ها چین‌خوردگی مناسب پیدا می‌کنند که توسط پیوندهای دی‌سولفید انجام می‌شود. جهش در این پیوند دی‌سولفید باعث بیماری‌هایی مثل هیپرکلسترولمی فامیلی می‌شود. مولکول‌های چاپرون پروتئین‌ها را در ER نگه می‌دارند. اگر چین‌خوردگی صحیح نباشد تجزیه می‌شود. تجمع پروتئین‌های دارای چین‌خوردگی نامناسب سبب پاسخ استرسی ER می‌شود (پاسخ پروتئین چین‌نخورده یا UPR).

بیماری فیروز کیستیک ناشی از چین‌خوردگی نامناسب پروتئین غشایی شامل CFTR است. شایع‌ترین جهش در CFTR سبب حذف اسید آمینه فنیل آلانین ۵۰۸ می‌شود. فقدان عملکرد CFTR سبب اختلال در انتقال کلرید و ترشحات غلیظ برونشی و عفونت مجاری هوایی می‌شود.

۲- ER صاف (SER)

ناحیه بینابین RER تا وزیکول‌های انتقالی را تشکیل می‌دهد. SER در سلول‌هایی که استروئید می‌سازند (مثل گندها یا آدرنال) یا در کبد فراوان است. تماس مداوم با ترکیباتی که توسط SER متابولیزه می‌شوند مثل فنوباریتال سبب هیپرپلازی سلول می‌شود. SER عامل جداسازی کلسیم داخل سلولی است. در سلول عضلانی SER تخصص یافته به نام شبکه سارکوپلاسمی مسئول آزادسازی دوره‌ای کلسیم است که باعث انقباض و شل‌شدن عضله می‌شود.

دستگاه گلژی

پروتئین و لیپیدهای ساخته شده از RER به دستگاه گلژی می‌روند. این ارگانل پروتئین‌ها را از حالت سیس به ترانس تبدیل می‌کنند. در نتیجه الیگوساکاریدهای متصل به N اصلاح می‌شوند و الیگوساکاریدهای O افزوده می‌شوند. این گلیکوزیلاسیون در هدایت مولکول به لیزوزوم اهمیت دارد. این فرآیندها در پاکسازی سلول‌های فرسوده (مثل پلاکت‌ها و RBCها) نقش دارند.

نکته: شبکه گلژی سیس، پروتئین‌ها را به ER برمی‌گرداند و در گلژی نوع ترانس، پروتئین‌ها به سایر ارگانل‌ها فرستاده می‌شوند. **نکته مهم:** کمپلکس گلژی در اپی‌تلیوم ترشحاتی گابلت روده، اپی‌تلیوم برونش و پلاسمال‌ها اهمیت زیادی دارد.

لیزوزوم‌ها

ارگانل‌های محصور به غشاء هستند که حاوی ۴۰ نوع اسید هیدرولاز مختلف می‌باشند (بهترین pH آنها در pH کمتر از ۵ است). برخی از آنزیم‌ها عبارتند از: پروتئازها، نوکلئاز، لیپازها، گلیکوزیداز، فسفاتاز و سولفاتاز. این آنزیم‌ها در ER ساخته می‌شوند و سپس با مانوز ۶ فسفات در دستگاه گلژی ترکیب و سپس توسط وزیکول‌های گلژی ترانس به لیزوزوم منتقل می‌شوند.

ماکرومولکول‌ها از سه روش به لیزوزوم می‌رسند:

الکترون‌های پراثری حاصل به آب منتقل می‌شود. در نتیجه فرآیند اکسیداسیون، پمپ‌های پروتون، H^+ را از ماتریکس مرکزی به فضای بین غشایی منتقل می‌کند و جابجایی این یون‌ها سبب تولید انرژی می‌شود که تبدیل به ATP می‌شود.

نکته: زنجیره انتقال الکترون، الزاماً ATP تولید نمی‌کند، بلکه گاهی یک پروتئین غشاء داخلی به نام ترموژن (UCP-I) که در چربی قهوه‌ای زیاد است، گرادیان پروتون را به سمت تولید گرما منحرف می‌کند و باعث تولید حرارت بدون لرز می‌شود.

نکته: میتوکندری‌ها منبع اصلی تولید را دی‌کال‌های آزاد اکسیژن و H_2O_2 هستند.

فسفریلاسیون اکسیداتیو ATP فراوان تولید می‌کند و گلوکز را به H_2O و CO_2 تبدیل می‌کند و لذا هیچ سوبسترای برای تولید پروتئین و لیپید باقی نمی‌ماند. لذا سلول‌های دارای رشد سریع برداشت گلوکز و گلوکاتئون را افزایش می‌دهند و تولید ATP را به ازای هر مولکول گلوکز کاهش می‌دهند و تولید اسید لاکتیک می‌کنند که اثر واربرگ (گلیکولیز هوازی) نام دارد. گلوکز و گلوکاتمین ترکیبات کربن‌داری می‌سازند که چرخه TCA میتوکندری را به راه می‌اندازد ولی این TCA‌ها به جای تولید ATP در تولید لیپیدها و اسید نوکلئیک در پروتئین بکار می‌روند. بنابراین متابولیسم میتوکندریایی بسته به وضعیت سلول تنظیم می‌شود.

نکته: میتوکندری‌ها در هنگام مواجهه با مواد آسیب‌رسان سبب مرگ سلول می‌شوند.

پیام‌رسانی سلولی

پیام‌ها باعث تکثیر یا تمایز یا مرگ سلول می‌شوند.

منشأ پیام‌ها چند گروهند:

- ۱- پاتوژن‌ها و آسیب سلول‌های مجاور
- ۲- ارتباطات سلول-سلول از طریق مولکول‌های چسبندگی یا اتصالات فاصله‌ای مثل کانکسون‌ها
- ۳- ارتباطات سلول - ECM از طریق اینتگرین‌ها
- ۴- مولکول‌های ترشحی مثل عوامل رشد، سیتوکین‌ها و هورمون‌ها

مسیرهای پیام‌رسانی

۱. پیام‌رسانی پاراکرین. یعنی سلول‌های مجاور یکدیگر تحت تأثیر قرار دارند.
۲. پیام‌رسانی اتوکرین. یعنی مولکول ترشح شده از یک سلول

۱- موادی که پینوسیتوز شده‌اند از غشاء پلاسمایی به اندوزوم اولیه و سپس به اندوزوم انتهایی و در نهایت به لیزوزوم می‌رسند.

۲- ارگانل‌های پیروکمپلکس‌های پروتئینی بزرگ از طریق اتوفازی (خودخواری) به لیزوزوم می‌روند.

۳- فاگوسیتوز میکروارگانیسم‌ها یا بقایای سلولی در ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها که تشکیل یک فاگوزوم می‌دهند که به لیزوزوم متصل می‌شود.

پروتئازوم‌ها

نقش مهم در تجزیه پروتئین‌های سیتوزول دارند که شامل پروتئین‌های دنا توره و پیچ‌خورده و پروتئین‌های تحت کنترل (مثل عوامل رونویسی) هستند.

اکثر پروتئین‌ها که باید تخریب شوند ابتدا توسط پروتئین یوبی‌کیتین هدف قرار می‌گیرند و کمپلکس‌های تشکیل شده، چین‌خوردگی خود را از دست داده و وارد پروتئازوم می‌شوند. پروتئازوم‌ها پروتئین را به قطعات ۶ تا ۱۲ اسید آمینه می‌شکنند.

میتوکندری‌ها

منشأ آنها از پروکاریوت‌های بسیار قدیمی است. میتوکندری ژنوم مختص به خود دارد (حدود ۱٪ DNA سلول)، ژنوم میتوکندری کوچک است ولی توانایی رونویسی و ترجمه دارد، نیمه عمر میتوکندری بین ۱ تا ۱۰ روز است.

DNA، میتوکندری فقط توارث مادری دارد ولی اجزاء پروتئینی میتوکندری هم از منشأ هسته و هم از میتوکندری هستند و لذا اختلالات میتوکندریایی ممکن است وابسته به X، اتوزومی و یا ارث رسیده از مادر باشند.

عملکرد آنها فسفریلاسیون اکسیداتیو است یعنی از گلوکز و اسید چرب انرژی تولید می‌کنند.

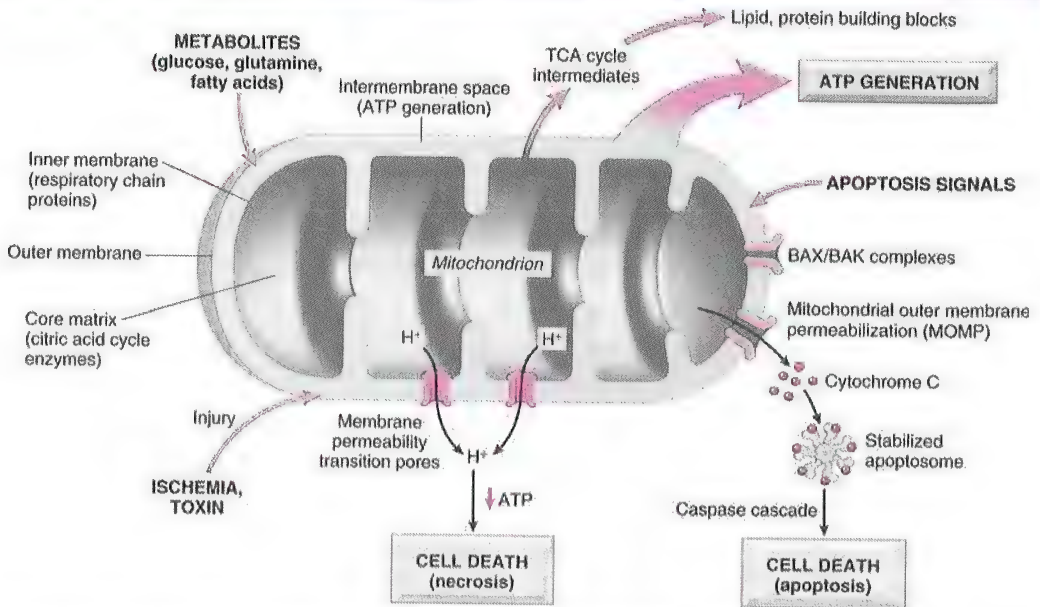
نکته: میتوکندری نقش محوری در آپوپتوز و متابولیسم آنابولیک دارد.

میتوکندری دو غشاء مجزا دارد. غشاء داخلی چین‌خوردگی دارد و حاوی آنزیم‌های زنجیره تنفسی است و فضای ماتریکس مرکزی را احاطه می‌کند.

غشاء خارجی حاوی پروتئین پورین است که کانال‌های آبی نفوذپذیر ایجاد می‌کند.

فضای بین دو غشاء محل تولید ATP است.

میتوکندری‌ها سوبسترا را به CO_2 تبدیل می‌کنند و سپس



شکل ۴-۱. نقش میتوکندری‌ها. میتوکندری‌ها علاوه بر تولید کارآمد ATP از سوبستراهای کربوهیدرات و اسید چرب، در متابولیسم واسطه‌ای نیز نقش مهمی بر عهده دارند. آنها به عنوان منبع تأمین مولکول‌های لازم برای تولید لیپیدها و پروتئین‌ها عمل می‌کنند و در تصمیم‌گیری برای زندگی و مرگ سلول نقش محوری دارند.

۲ - سطح سلولی یعنی پروتئین‌های عرض غشایی که یک ناحیه خارج سلولی دارند که به لیگاندهای فعال کننده متصل می‌شوند. بر اثر این اتصال ممکن است حالات زیر رخ دهد.
(الف) کانال‌های یونی باز شوند (مثلاً در سیناپس‌ها)
(ب) پروتئین تنظیمی مثل G پروتئین فعال شود (پروتئین متصل به GTP)

(ج) یک آنزیم درون‌زاد مثل تیروزین کیناز فعال شود
(د) پروتئولیز آغاز شود یا یک پروتئین تغییر یابد تا فعال‌سازی یک عامل رونویسی رخ دهد.

موارد ب و ج فوق توسط عوامل رشد ایجاد می‌شود.
نکته مهم: فقط حالت د مسیر مشترک چند مسیر است مثل مسیرهای Wnt, Notch و Hedgehog که تکامل طبیعی سلول را تنظیم می‌کنند.

مسیرهای انتقال پیام

۱ - گیرندهایی که با فعالیت کیناز مرتبط هستند و باعث فسفوریلاسیون مسیر پایین‌دست می‌شوند. مثلاً پروتئین کینازها فعالیت کینازهای داخل سلولی را افزایش می‌دهند (با

روی همان سلول اثر دارد که باعث فیدبک مثبت و منفی روی سلول می‌شود.

۳. پیام‌رسانی سیناپسی. در بین نورون‌ها نوروترانسمیترها باعث انتقال پیام می‌شود.

۴. پیام‌رسانی اندوکرین توسط هورمون‌ها روی بافت دور دست عمل می‌کنند.

پیام ایجاد شده از طریق گیرندهای پروتئین اختصاصی به سلول منتقل می‌شود. مولکول پیام‌رسان (لیگاند) به گیرنده مربوطه روی سلول متصل و سلسله وقایع را آغاز می‌کند. گیرنده‌ها دو نوعند:

۱ - داخل سلولی شامل عوامل رونویسی هستند که توسط لیگاندهای قابل حل در چربی فعال می‌شوند مثل ویتامین D و استروئیدها که گیرندهای هورمونی هسته را فعال می‌کنند.

همچنین لیگاندهای کوچک یا غیرقطبی وجود دارند مثل NO که سلول‌های اندوتلیال از طریق آن فشار عروقی را تنظیم می‌کنند. NO از اندوتلیوم تولید شده و روی عضله صاف یک گوانیل سیکلاز را فعال می‌کند تا GMP حلقوی (cGMP) تولید کند. cGMP باعث شل شدن عضله صاف می‌شود.

پروتئازوم تخریب می‌شود، ولی اتصال Wnt به گیرنده‌های Frizzled عرض غشایی سبب مهار تخریب بتا کاتنین می‌شود. در نتیجه، بتا کاتنین پایدار می‌شود و به هسته منتقل می‌گردد و تشکیل کمپلکس رونویسی می‌دهد.

پروتئین‌های پیام‌رسانی ترکیبی (modular)

هر پیام باعث فعال شدن چندین مسیر مختلف می‌شود. فسفریلاسیون هر پروتئین امکان ارتباط با گروهی از مولکول‌ها را فراهم می‌کند و آثار مختلفی ایجاد می‌کند که عبارتند از: فعال شدن آنزیم، جایگزینی عوامل رونویسی، فعال شدن عوامل رونویسی، پلیمریزه شده اکتین، تخریب پروتئین، فعال شدن حلقه‌های فیدبک مهری.

پروتئین‌های سازگار کننده (adaptor) نقش اصلی در هماهنگی پیام‌ها را دارند. از نظر تشابه SH2 یا SH3 کمپلکس‌های پروتئین - پروتئین شبیه گره در سیستم کامپیوتری (Node) هستند و وقایع بیوشیمیایی حاصل شبیه هاب در سیستم‌های کامپیوتری هستند.

عوامل رونویسی

اغلب مسیرهای پیام‌رسانی باعث فعال‌سازی یا مهار رونویسی هسته‌ای می‌شوند. از میان عوامل رونویسی که برای رشد مورد نیاز هستند مثلاً MYC و JUN مطرح می‌باشند. در مقابل p53 باعث وقفه در رشد می‌شود.

عوامل رونویسی ساختار ترکیبی دارند و از یک طرف به DNA و از طرف دیگر با اجزاء RNA پلی‌مراز متصل می‌شوند. اکثر عوامل رونویسی در نواحی مختلف ژنوم مثل نواحی پیش‌برنده یا تقویت کننده متصل می‌شوند.

عوامل رشد و گیرنده‌ها

نقش آنها تحریک پروتئین‌هایی است که برای بقا و رشد و تقسیم سلول لازمند. عوامل رشد در تکثیر سلول دخیل هستند و اگر از کنترل خارج شوند سبب تکثیر غیرطبیعی سلول می‌گردند. بنابراین عوامل رشد پروتئین‌ها هستند و جهش در آنها باعث تولید انکوزن می‌شود. این عوامل عبارتند از:

- ۱ - عامل رشد اپیدرمی EGF و $TGF-\alpha$: توسط ماکروفاژ و اپی‌تلیال تولید می‌شوند و روی هیپاتوسیت‌ها و فیبروبلاست‌ها و انواع سلول‌های اپی‌تلیال اثر دارند.
- گیرنده‌های EGF شامل ۴ گیرنده غشایی هستند که

فسفریلاسیون). برخی انواع کینازها عبارتند از:

- تیروزین کینازها باعث فسفریلاسیون تیروزین می‌شوند.
- سرین / ترئونین کینازها فسفات را به سرین یا ترئونین اضافه می‌کنند.

- لیپید کینازها فسفات را به لیپیدها اضافه می‌کنند.

برای هر یک از انواع فسفریلاسیون، یک آنزیم فسفاتاز وجود دارد که می‌تواند فسفات را حذف کند و پیام را تغییر دهد، پس فسفاتازها نقش مهار پیام دارند.

۲ - گیرنده‌های تیروزین کینازی (RTK) پروتئین سراسری غشاء هستند مثل گیرنده انسولین، EGF و PDGF.

پیوند ایجاد شده با لیگاند، باعث فعال شدن انتهای سیتوپلاسمی تیروزین کیناز می‌شود.

نکته: بسیاری از گیرنده‌ها فعالیت کاتالیتیک ندارند مثل گیرنده‌های ایمنی و اینتگرین‌ها و سایتوکاین‌ها. بنابراین یک پروتئین داخل سلولی به نام تیروزین کیناز غیرگیرنده پس از اتصال با لیگاند با این گیرنده‌ها تعامل می‌کند و آنها را فسفریله می‌کند. سر دسته این گیرنده‌ها هومولوگ سلولی پروتئین تغییر شکل دهنده رزوس سارکوما ویروس (SRC) نام دارد. SRC دارای نواحی خاصی به نام SH است. مثلاً SH2 باعث تجمع آنزیم‌ها می‌شوند و SH3 در تعاملات پروتئین - پروتئین دخیل هستند.

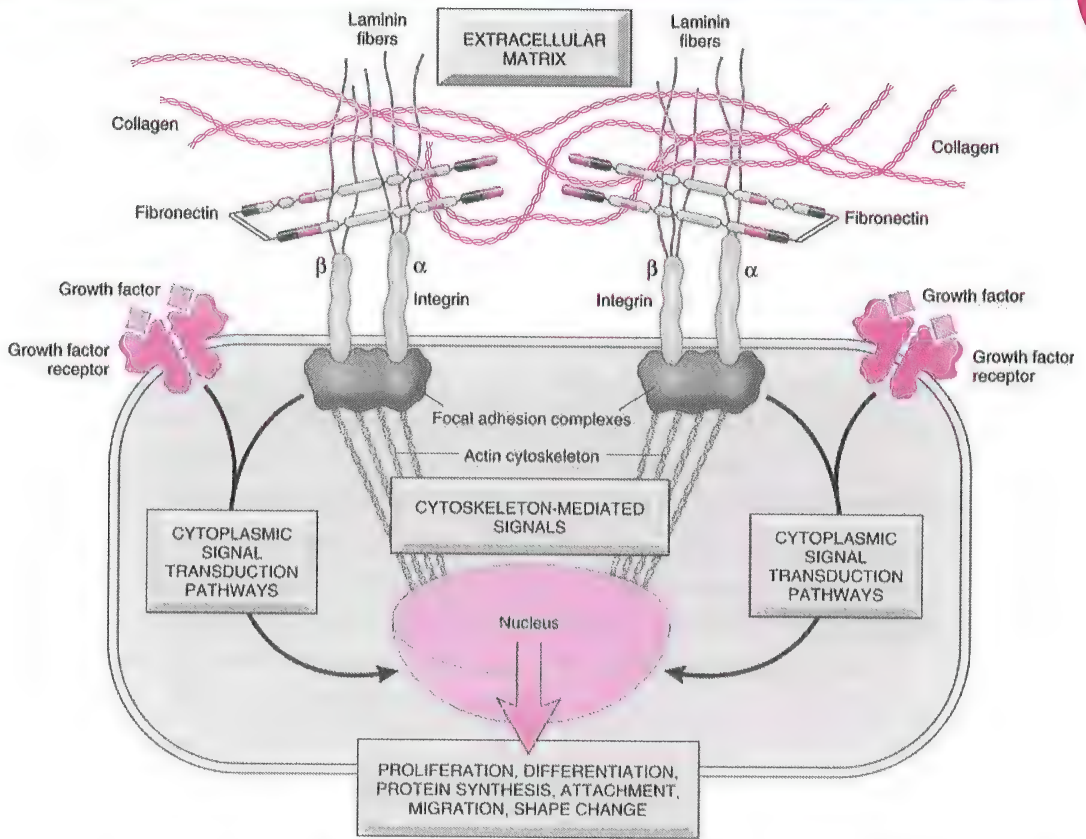
۳ - گیرنده‌های جفت شونده با G پروتئین - پلی‌پپتیدهایی هستند که ۷ بار از عرض غشاء عبور می‌کنند (گیرنده ماریچی). پس از اتصال لیگاند، گیرنده با یک پروتئین متصل به GTP (G پروتئین) اتصال می‌یابد. در حالت پایه این G پروتئین حاوی GDP است. تعامل با گیرنده - لیگاند، G پروتئین را از طریق مبادله GDP با GTP فعال می‌کند و سپس باعث تولید cAMP و IP_3 می‌شود که IP_3 کلسیم را از شبکه اندوپلاسمیک رها می‌کند.

۴ - گیرنده‌های هسته‌ای. لیگاند‌های قابل حل در چربی می‌توانند مستقیماً با DNA هسته‌ای متصل شوند.

۵ - سایر انواع گیرنده‌ها:

الف) گیرنده‌های خانواده Notch، اتصال لیگاند با این گیرنده باعث شکست پروتئولیتیک گیرنده می‌شود که Notch داخل سلولی به هسته منتقل می‌شود تا کمپلکس رونویسی فعال شود.

ب) گیرنده‌های مسیر Wnt که سطح داخل سلولی بتا کاتنین را تنظیم می‌کنند. در غیاب Wnt بتا کاتنین توسط



شکل ۵-۱. تعاملات ECM و پیام‌رسانی سلولی با واسطه عوامل رشد. اینترگرین‌های سطح سلول با اسکلت سلولی در محل کمپلکس‌های چسبندگی کانونی (تجمعات پروتئینی شامل وینکولین، آلفا-اکتینین و تالین، شکل ۱۶C-۱) تعامل دارند. این تعاملات می‌توانند سبب تولید پیام‌رسان‌های داخل سلولی شوند و یا مستقیماً پیام‌ها را به هسته ارسال کنند.

۳- عامل رشد مشتق پلاکت (PDGF): چند ایزوفرم دارد: AA و AB و BB ذاتاً فعال هستند ولی نوع CC و DD باید پروتئولیز شوند تا فعال گردند.

PDGF در گرانول‌های پلاکتی ذخیره شده و در هنگام فعال شدن پلاکت آزاد می‌گردد. PDGF توسط پلاکت‌ها، ماکروفاژ، اندوتلیوم و عضله صاف تولید می‌شود. تمام ایزوفرم‌های PDGF به دو گیرنده سطح سلول $PDGFR\alpha/\beta$ متصل می‌شوند.

PDGF تکثیر فیبروبلاست و اندوتلیال و عضله صاف و تولید ماتریکس و عملکرد کموتاکتیک را تحریک می‌کند.

۴- عامل رشد اندوتلیوم عروقی (VEGF): شامل انواع A، B، C و D و PIGF می‌باشد:

تیروزین کیناز می‌باشند. مهم‌ترین آنها EGFR1 است که ERB-B1 نیز نام دارد. جهش در آن باعث سرطان ریه، سر و گردن و پستان و مغز می‌شود و همچنین گیرنده ERBB2 (HER2) در سرطان پستان بروز می‌کند.

۲- عامل رشد هپاتوسیت (HGF): که عامل پراکندگی نیز نام دارد. روی هپاتوسیت‌ها و اپی‌تلیوم اثر دارد. HGF در تکامل رویان نقش دارد و باعث مهاجرت سلولی و بقای هپاتوسیت‌ها می‌شود.

HGF توسط فیبروبلاست‌های سلول‌های مزانشیمی و اندوتلیوم و سلول‌های غیرهپاتوسیستی کبد ساخته می‌شود. گیرنده HGF، MET نام دارد که فعالیت تیروزین کیناز دارد. این گیرنده در کارسینوم پاپیلری کلیه و تیروئید جهش می‌یابد.

ماتریکس خارج سلولی

ECM شبکه‌ای از پروتئین‌های بینابینی است و باعث حفظ ساختار طبیعی و تکامل و التیام می‌شود.

برخی فعالیت‌های آن عبارتند از:

۱ - حمایت مکانیکی و مهاجرت سلولی و حفظ قطبیت

سلولی

۲ - کنترل تکثیر سلولی

۳ - ایجاد داربست برای نوسازی بافتی مثلاً سیروز کبدی ناشی از تخریب استرومای کبدی است.

۴ - برقراری ریزمحیط بافتی به عنوان مرزی بین اپی‌تلیوم و بافت همبند زیرین.

ECM دو شکل عمده دارد.

۱ - ماتریکس بینابینی: در فضای بین سلول‌ها که توسط سلول‌های مزانشیمی (فیبروبلاست‌ها) ساخته می‌شود و یک ژل سه‌بعدی بی‌شکل را تشکیل می‌دهد. اجزاء آن شامل کلاژن رشته‌ای و غیررشته‌ای، فیبرونکتین و الاستین، پروتئوگلیکان و هیالورونات است.

۲ - غشاء پایه: در اطراف سلول‌های اپی‌تلیال و اندوتلیال و عضله صاف وجود دارد. این غشاء مشترکاً توسط اپی‌تلیوم سطحی و سلول‌های مزانشیمی زیرین ساخته می‌شود و یک شبکه لایه‌لایه شبیه توری سیمی را تشکیل می‌دهد. اجزاء اصلی آن شامل کلاژن غیررشته‌ای نوع IV و لامینین هستند.

اجزاء ماتریکس خارج سلولی

شامل سه دسته پروتئینی هستند:

۱ - پروتئین‌های ساختاری مثل کلاژن و الاستین که حفظ حالت کششی و ارتجاعی بر عهده آنهاست.

۲ - ژل هیدراته حاوی آب مثل پروتئوگلیکان‌ها و هیالورونان برای حفظ مقاومت در برابر فشار

۳ - گلیکوپروتئین‌های چسبنده برای اتصال ECM به سلول‌ها

کلاژن‌ها

شامل سه زنجیره پلی‌پپتیدی مجزا به صورت مارپیچ سه‌تایی هستند. حدود ۳۰ نوع کلاژن وجود دارد:

الف) کلاژن رشته‌ای: برخی انواع کلاژن مثل I، II، III و V رشته‌های خطی می‌سازند. دارای پیوند هیدروژنی هستند و عمدتاً در استخوان، تاندون، غضروف، عروق خونی، پوست و

VEGF-A ← عامل اصلی آنژیوژنز است.

VEGF-B و PIGF ← در عروق رویانی دخالت دارد.

VEGF-C, D ← در آنژیوژنز و لنفاژئوژنز حضور دارد.

VEGF بیشترین میزان را در سلول‌های اپی‌تلیال مجاور

اندوتلیوم روزه‌دار دارد (پودوسیت کلیه، رنگدانه شبکه و شبکه کوروئید مغز).

VEGF باعث تحریک تکثیر و مهاجرت اندوتلیوم، اتساع و

نفوذپذیری عروقی می‌شود. هیپوکسی مهم‌ترین عامل تولید VEGF است. سایر محرک‌ها PDGF و $TGF-\alpha$ هستند.

گیرنده‌های VEGF از نوع تیروزین کینازی هستند.

VEGFR-2 مهم‌ترین گیرنده آنژیوژنز است و در اندوتلیوم بیان می‌شود.

نقش آنتی‌بادی ضد VEGF در درمان سرطان کلیه و کولون و بیماری‌های چشمی مثل دژنراسیون ماکولار (AMD) - رتینوپاتی نوزادان نارس و ادم ماکولار دیابتی ثابت شده است. **نکته:** افزایش سطح VEGFR-1 در خانم‌های باردار باعث ایجاد پره‌اکلامپسی می‌شود.

۵ - عامل رشد فیبروبلاست (FGF): ۲۰ نوع دارد که FGF-1 (یا اسیدی) و FGF-2 (یا بازی) شناخته شده‌تر هستند. FGF-7 عامل رشد کراتینوسیت (KGF) نیز نام دارد.

FGFها به هیپران سولفات ماتریکس خارج سلول متصل می‌شوند و در ترمیم زخم و خونسازی و تکامل نقش دارند. گیرنده‌های آنها ۴ نوع گیرنده تیروزین کینازی هستند.

۶ - عامل رشد تغییر شکل دهنده β ($TGF-\beta$): سه ایزوفرم β_1 ، β_2 و β_3 دارد که $TGF-\beta_1$ بیشترین میزان را دارد.

$TGF-\beta$ از پلاکت، اندوتلیوم و سلول‌های التهابی تک‌هسته‌ای (ماکروفاژها) تولید می‌شود. TGF دو نوع گیرنده دارد که فعالیت سرین / ترئونین کیناز دارند و باعث فسفوریلاسیون عواملی مثل Smad می‌شوند که Smad 4 فسفریله در ترکیب با Smad باعث رونویسی ژن می‌شوند.

نکته: $TGF-\beta$ دارای آثار متعددی می‌باشد که این مفهوم پلیوتروپی نامیده می‌شود ($TGF-\beta$) همچنین عامل پلیوتروپی همراه با انتقام نامیده می‌شود).

نکته مهم: $TGF-\beta$ باعث تحریک ماتریکس و کاهش فعالیت متالوپروتئین‌ها (MMP) و افزایش فعالیت مهارکننده‌های پروتئاز (TIMP) می‌شوند.

نکته مهم: $TGF-\beta$ با مهار تکثیر لنفوسیت و گلبول‌های سفید التهاب را مهار می‌کنند.

جدول ۱-۱. عوامل رشد دخیل در بازسازی و ترمیم

عامل رشد	منابع	عملکردها
عامل رشد اپیدرمی (EGF)	ماکروفاژهای فعال شده، غدد بزاقی، کراتینوسیت‌ها و بسیاری از سلول‌های دیگر	برای کراتینوسیت‌ها و فیبروبلاست‌ها می‌تواند یک است، مهاجرت کراتینوسیت‌ها را تحریک می‌کند، تشکیل بافت جوانه‌ای را تحریک می‌کند
عامل رشد تغییر شکل دهنده- α (TGF- α)	ماکروفاژهای فعال شده، کراتینوسیت‌ها، بسیاری از سلول‌های دیگر	تکثیر هپاتوسیت‌ها و بسیاری از سلول‌های اپی‌تلیال دیگر را تحریک می‌کند
عامل رشد هپاتوسیتی (HGF) (عامل پراکندگی)	فیبروبلاست‌ها، سلول‌های استرومایی در کبد، سلول‌های اندوتلیال	تکثیر هپاتوسیت‌ها و سایر سلول‌های اپی‌تلیال را تقویت می‌کند، حرکت سلول را افزایش می‌دهد.
عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)	سلول‌های مزانشیمی	تکثیر سلول‌های اندوتلیال را تحریک می‌کند. نفوذپذیری عروقی را افزایش می‌دهد.
عامل رشد مشتق از پلاکت (PDGF)	پلاکت‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های عضله صاف، کراتینوسیت‌ها	برای نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های عضله صاف کمو تاکتیک است. فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال و سایر سلول‌ها را فعال کرده و باعث تحریک تکثیر آنها می‌شود. تولید پروتئین‌های ECM را تحریک می‌کند.
عوامل رشد فیبروبلاستی (FGFs) شامل انواع اسیدی (FGF-1) و بازی (FGF-2)	ماکروفاژها، ماست‌سل‌ها، سلول‌های اندوتلیال، بسیاری دیگر از انواع سلول‌ها	برای فیبروبلاست‌ها کمو تاکتیک و می‌تواند یک هستند. آنژیوژنز و تولید پروتئین در ECM را تحریک می‌کنند.
عامل رشد تغییر شکل دهنده- β (TGF- β)	پلاکت‌ها، لنفوسیت‌های T، ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال، کراتینوسیت‌ها، سلول‌های عضله صاف، فیبروبلاست‌ها	برای گلبول‌های سفید و فیبروبلاست‌ها کمو تاکتیک است. تولید پروتئین در ECM را تحریک می‌کند. التهاب حاد را سرکوب می‌نماید.
عامل رشد کراتینوسیتی (KGF) (یعنی FGF-7)	فیبروبلاست‌ها	مهاجرت، تکثیر و تمایز کراتینوسیت‌ها را تحریک می‌کند.

زخم‌های در حال ترمیم وجود دارند.

نکته: قدرت کششی کلاژن حاصل اتصالات متقاطع مارپیچ‌های سه‌گانه توسط پیوند کووالانسی است و به هیدروکسیلاسیون لیزیل موجود در کلاژن توسط لیزیل اکسیداز نیاز دارد. این آنزیم وابسته به ویتامین C است. بنابراین کمبود ویتامین C در کودکان باعث ناهنجاری اسکلتی شده و در سنین بالاتر باعث اختلال در التیام زخم‌ها و خونریزی می‌شود.

- نقایص ژنتیکی کلاژن باعث بیماری *استئوژنز ایمپرکتا* و *اهلرز دانلوس* می‌شود.

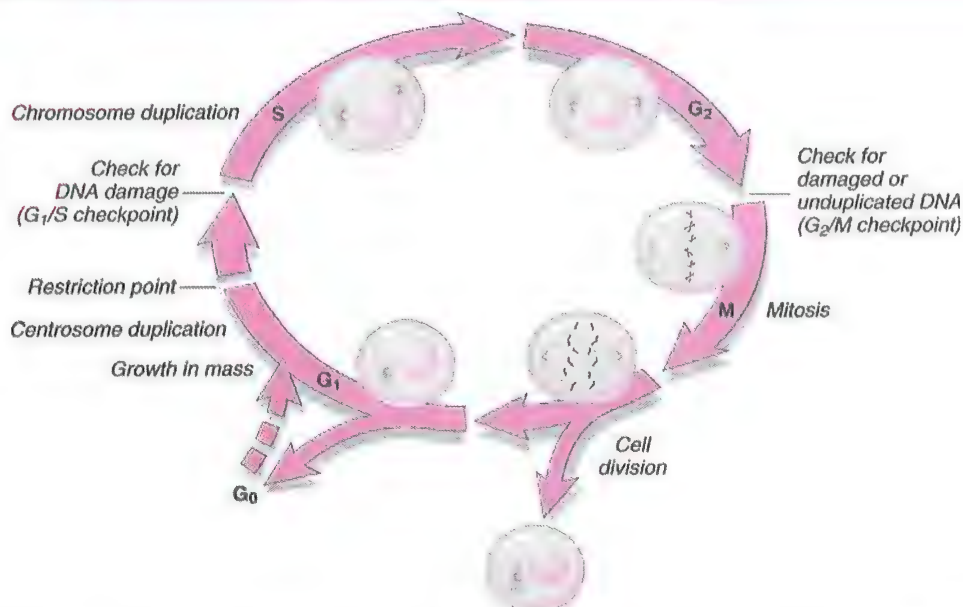
ب) کلاژن غیررشته‌ای در ساختار غشاء پایه وجود دارد (کلاژن نوع IV). یا باعث تعاملات کلاژن-کلاژن یا تنظیم قطر کلاژن می‌گردد که مثال آنها FACIT (کلاژن مرتبط با رشته با

گسیختگی مارپیچ) است که کلاژن نوع IX در غضروف می‌باشد. همچنین رشته‌های لنگری در غشاء پایه اپی‌تلیوم سنگفرشی مطابق از نوع کلاژن نوع VII است.

الاستین

توانایی بافت برای ارتجاع و بازگشت به شکل اولیه را باعث می‌شود.

الاستین به ویژه در دریچه‌های قلبی و رگ‌های بزرگ و رحم و پوست و لیگامان اهمیت دارد. الیاف الاستین از محور مرکزی الاستین و یک شبکه توری شکل حاوی فیبریلین تشکیل شده است. نقایص فیبریلین باعث سندرم مارفان می‌شود.



شکل ۱-۶. نقاط مهم در چرخه سلولی. در شکل، مراحل چرخه سلولی (G₀, G₁, G₂, S و M)، جایگاه نقطه محدودسازی G₁، و نقاط بازرسی G₁/S و G₂/M نشان داده شده‌اند.

می‌شود. فیبرونکتین به اجزاء ECM مثل کلاژن، فیبرین، هپارین و پروتوگلیکان و اینتگرین‌ها می‌چسبد. (ب) لامینین - فراوان‌ترین گلیکوپروتئین غشاء پایه است و سلول‌ها را به کلاژن نوع IV و هپاران سولفات متصل می‌کند. (ج) اینتگرین‌ها مولکول‌های چسبندگی سلولی هستند از زیرواحد α و β تشکیل شده‌اند و باعث اتصال سلول‌ها به لامینین و فیبرونکتین می‌شوند. اینتگرین‌ها در سطح گلبول‌های سفید باعث چسبندگی به اندوتلیوم و مهاجرت از عروق می‌شوند و در تجمع پلاکت‌ها نقش دارند. اینتگرین‌ها از طریق قطعه تری‌پتیدی به نام RGD به ECM اتصال می‌یابند.

تکثیر سلولی

توالی وقایع تقسیم سلولی چرخه سلولی نام دارد و شامل G₁، S، G₂ و M است. سلول‌های خاموش در مرحله G₀ هستند. سلول‌ها یا از مخزن سلول‌های خاموش G₀ یا پس از کامل شدن میتوز وارد مرحله G₁ می‌شوند. چرخه سلولی توسط فعال‌کننده‌ها و مهارکننده‌ها تنظیم می‌شود که به آنها سیکلین و آنزیم کیناز وابسته به سیکلین (CDK) می‌گویند.

پروتوگلیکان و هیالورونان

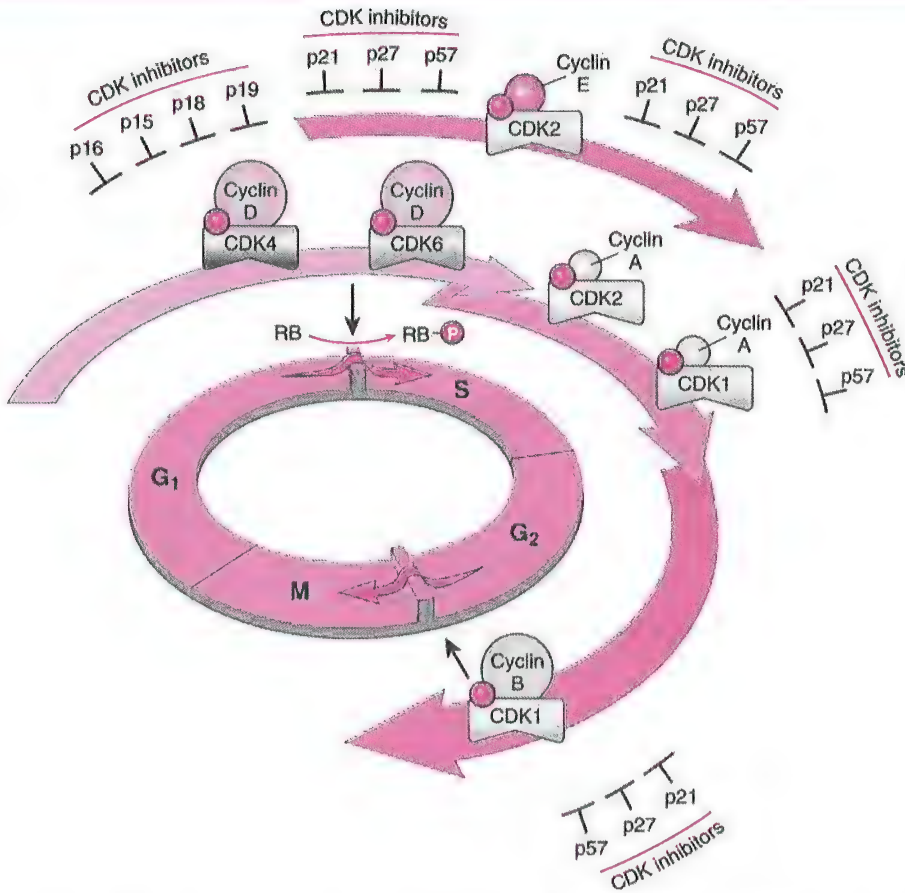
پروتوگلیکان‌ها زل‌های شدیداً هیدراته می‌سازند و مقاومت فشاری را باعث می‌شوند، خصوصاً در غضروف مفصلی. پروتوگلیکان از پلیمر کراتان سولفات و کندرویتین سولفات تشکیل شده‌اند. این مواد به یک پلیمر اسید هیالورونیک به نام هیالورونان متصل می‌شوند و زواید برس مانند را ایجاد می‌کنند. این پلی‌ساکاریدها چون بار منفی زیادی دارند کاتیون‌ها مثل سدیم و آب را جذب می‌کنند و باعث ایجاد ماتریکس ژلاتینی چسبنده می‌شوند.

نکته: پروتوگلیکان‌ها مخزن عوامل رشد مثل FGF و HGF هستند و در تکثیر و مهاجرت و اتصال سلول نقش دارند.

گلیکوپروتئین‌های اتصالی و گیرنده‌های چسبندگی

سر دسته گلیکوپروتئین‌های چسبنده فیبرونکتین و لامینین هستند. گیرنده‌های چسبندگی شامل اینتگرین‌ها هستند که این مولکول‌ها به طور کلی مولکول‌های چسبندگی سلولی (CAM) نامیده می‌شوند.

(الف) فیبرونکتین یک هتروداپمر بزرگ با پیوند دی‌سولفید است و توسط فیبروبلاست، مونوسیت و اندوتلیوم ساخته



شکل ۷-۱. نقش سیکلین‌ها، CDKها و مهارکننده‌های CDK در تنظیم چرخه سلولی. پیکان‌های سایه‌دار نشان‌دهنده مرحله‌ای از چرخه سلول هستند که در آنها کمپلکس‌های سیکلین - CDK خاصی فعال می‌باشند. همان‌طور که نشان داده شده است سیکلین D-CDK4، سیکلین D-CDK6 و سیکلین E-CDK2 با فسفریله کردن پروتئین Rb (pRb)، گذر از مرحله G₁ به S را تنظیم می‌کنند. سیکلین A-CDK2 و سیکلین A-CDK1 در مرحله S فعال هستند. سیکلین B-CDK1 برای گذر از مرحله G₂ به M ضروری است. دو خانواده مهارکننده CDK فعالیت CDKها و پیشرفت چرخه سلولی را مهار می‌کنند. «مهارکننده‌های INK4» که از p15، p16، p18 و p19 تشکیل شده‌اند روی سیکلین D-CDK4 و سیکلین D-CDK6 اثر می‌گذارند. خانواده دیگر شامل سه مهارکننده p21، p27 و p57 می‌توانند تمام CDKها را مهار نمایند.

صحت همانندسازی DNA را بررسی می‌کند. در صورت اختلال در DNA، این نقاط پیشرفت چرخه سلولی را متوقف می‌کنند. اگر سلول قابل ترمیم نباشد دچار آپوپتوز و پیری می‌شود. تنظیم فعالیت نقاط بازرسی بر عهده مهارکننده CDK است (CDKI).

انواع CDKI عبارتند از:

(الف) یک خانواده از آنها از سه پروتئین P21 و P27 و P57 تشکیل شده است و طیف وسیعی از CDK را مهار می‌کند.

افزایش سیکلین باعث افزایش فعالیت CDK متناسب با آن می‌شود و در نتیجه سوسترای پروتئینی مورد نظر را فسفریله می‌کنند.

۱۵ نوع سیکلین وجود دارد که انواع D، E، A و B به ترتیب در چرخه سلول فعالیت می‌کنند.

نقاط بازرسی نقاطی در چرخه سلول هستند که برای اطمینان از صحت همانندسازی ژنتیکی می‌باشند. نقطه بازرسی G₁-S تمامیت DNA را بررسی می‌کند. نقطه بازرسی G₂-M

هرینگ کبد و ناحیه زیربطنی مغز. در حالت طبیعی این سلول‌ها خاموش هستند. این سلول‌ها فقط می‌توانند سلول‌های بافت مخصوص خود را بسازند.

مهم‌ترین این سلول‌ها ساکن در مغز استخوان هستند. تجویز مواد محرکه کلونی (CSF) باعث آزاد شدن آنها از استخوان می‌شود. از این سلول‌ها برای پیوند مغز استخوان استفاده می‌شود (سلول‌های بنیادی خونساز).

نکته: در مغز استخوان و چربی گروهی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی به نام چندظرفیتی (مولتی‌پوتنت) وجود دارد که به انواع سلول‌های استرومایی مثل غضروف و استخوان تمایز می‌یابند.

نکته: تکامل سلول بنیادی به صورت زیر است: توتی‌پوتنت ← پلوری‌پوتنت ← مولتی‌پوتنت ← سلول‌های تمایز یافته.

طب بازسازی

بر روی توانایی جداسازی و تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی تمرکز دارد. مثلاً برای بازسازی میوکارد پس از انفارکتوس، یا نورون پس از سکته مغزی.

سلول‌های پلوری‌پوتنت از خود بیمار گرفته و به خود او پیوند زده می‌شوند. برخی ژن‌ها می‌توانند سلول‌های سوماتیک را به پلوری‌پوتنت تبدیل کنند. این ژن‌ها به سلول‌های تمایز یافته مثل فیبروبلاست‌ها وارد شده و سلول‌های پلوری‌پوتنت القا شده (iPS) می‌سازند و سپس به خود بیمار پیوند زده می‌شوند و بنابراین باعث برانگیختن واکنش رد پیوند نمی‌شوند.

نکته مهم: سلول‌های بنیادی پوست در ناحیه برجسته فولیکول مو - غدد سباسه و لایه تحتانی اپیدرم هستند. سلول‌های بنیادی روده باریک در قاعده کریپت و بالای سطح سلول‌های بافت هستند. سلول‌های بنیادی کبد سلول بیضی (oval) نام دارند و در کانال هرینگ هستند.

ب) خانواده دیگر شامل P15, P16, P18 و P19 که آثار انتخابی روی CDK4 و CDK6 دارند.

نکته: اگر CDKI دچار نقص باشند، سلول‌های آسیب دیده اجازه تقسیم می‌یابند و در نتیجه جهش رخ می‌دهد.

نکته مهم: در هنگام تقسیم سلول علاوه بر تقسیم DNA، تقسیم سایر اجزاء سلول و تغییرات در متابولیسم سلول نیز رخ می‌دهد که مهم‌ترین آنها اثر واربرگ است. یعنی افزایش برداشت گلوکز و گلوتامین از سلول و افزایش گلیکولیز و کاهش فسفریلاسیون اکسیداتیو.

سلول‌های بنیادی

در رویان اولین سلول‌های بنیادی totipotent هستند و می‌توانند تمام انواع بافت‌ها را ایجاد کنند. در بافت‌های طبیعی به صورت مداوم سلول‌های بنیادی بالغ تکثیر و تمایز یافته و سپس می‌میرند. که خصوصاً در سلول‌های اپی‌تلیال پوست قابل مشاهده است.

دو ویژگی اصلی سلول‌های بنیادی عبارتند از:

الف) خودنوسازی (self-renewal)

ب) تقسیم غیرقرینه: در این نوع تقسیم، یکی از سلول‌های دختری وارد مسیر تمایز شده و سلول دیگر تمایز نیافته و ظرفیت خودنوسازی را حفظ می‌کند.

نکته: در تقسیم قرینه هر دو سلول دختری قابلیت خودنوسازی را حفظ می‌کنند.

تقسیم غیرقرینه در اوایل جنینی و مغز استخوان پس از شیمی‌درمانی وجود دارد.

سلول‌های بنیادی دو گروه هستند:

۱ - **رویانی** که در توده سلولی بلاستوسیت قرار دارند و توتی‌پوتنت هستند، یعنی می‌توانند تمام انواع سلول‌ها را بسازند.

۲ - **بافتی (یا بالغ)** که در حالت عادی در ریز محیط بافتی اختصاصی به نام جایگاه سلول بنیادی قرار دارند. مثلاً در مغز استخوان، ناحیه فولیکول مو، لیمبوس قرینه، کریپت روده، کانال

آسیب سلول، مرگ سلول و سازگاری

مسمومیت با CO می‌باشد.

تفاوت ایسکمی و هیپوکسی: در هر دو حالت کمبود اکسیژن وجود دارد ولی در ایسکمی کمبود مواد غذایی ضروری و تجمع مواد سمی نیز رخ می‌دهد.

۲. **سموم** شامل آلاینده‌ها، حشره‌کش‌ها، CO، آزبست، اتانول، دود سیگار و داروها هستند. حتی مواد بی‌ضرر مثل نمک و گلوکز نیز می‌توانند گاهی سمی باشند.

۳. **عوامل عفونی** شامل باکتری‌ها، قارچ‌ها و ویروس‌ها و پروتوزواها

۴. **واکنش‌های ایمنی** شامل واکنش‌های خودایمنی، آلرژی‌ها و پاسخ‌های ایمنی حاد و مزمن

۵. **اختلالات ژنتیکی** مثل سندرم داون یا کم‌خونی داسی‌شکل.

این بیماری‌ها از طریق کمبود پروتئین عملکردی مثل آنزیم‌ها در خطاهای متابولیسم مادرزادی یا بر اثر تجمع DNA آسیب‌دیده و پروتئین‌های بد پیچ خورده باعث آسیب می‌شوند.

۶. **عدم تعادل تغذیه‌ای** مثلاً عدم کفایت کالری- پروتئین در جمعیت فقیر و کمبود ویتامین‌های خاص در برخی کشورها. البته دریافت بیش از حد مواد غذایی و چاقی نیز باعث بیماری‌هایی مثل دیابت و آترواسکلروز می‌شود.

۷. **عوامل فیزیکی** مثل دماهای بالا و پایین، تروما، پرتوتابی، شوک الکتریکی و تغییرات اتمسفر.

۸. **پیری سلولی** که باعث کاهش توانایی پاسخ به استرس می‌شود.

اتیولوژی به معنای شناخت علل زمینه‌ای و عوامل مؤثر بیماری‌هاست. پاتوژنز به معنای مکانیسم‌هایی است که به صورت سلولی و مولکولی منجر به بیماری می‌شوند. پس اتیولوژی به چرایی بیماری و پاتوژنز به چگونگی بیماری اشاره دارد.

پاسخ سلول به آزار و استرس

در حالت طبیعی فعالیت محیط داخل سلول به دقت تنظیم می‌شود و به صورت نسبتاً ثابتی باقی می‌ماند. این فرآیند هوموستاز نام دارد. در مواجهه با استرس فیزیولوژیک (مثل افزایش بار کاری در قلب) یا شرایط آسیب‌رسان (مثل کمبود مواد غذایی) سلول‌ها می‌توانند سازگاری انجام دهند، ولی اگر قابلیت سازگاری سلول اشیاع شود یا آسیب وارده شدید باشد آسیب سلولی رخ می‌دهد.

آسیب ایجاد شده تا محدوده خاصی برگشت‌پذیر است ولی اگر آسیب شدید و مداوم یا سریع باشد آسیب برگشت‌ناپذیر و مرگ سلول رخ می‌دهد. علل مختلفی مثل عفونت، ایسکمی، سموم و واکنش‌های ایمنی باعث مرگ سلولی می‌شوند.

علل آسیب سلول

۱. **هیپوکسی و ایسکمی**: هیپوکسی یعنی کمبود اکسیژن ولی ایسکمی یعنی کاهش خون‌رسانی.

نکته: شایع‌ترین علت هیپوکسی، ایسکمی ناشی از انسداد شریان است.

علل دیگر هیپوکسی شامل بیماری ریوی، کم‌خونی و

آسیب برگشت پذیر سلول

نکته مهم: تغییرات زیر در آسیب برگشت پذیر سلول دیده می شوند:

- ۱ - تورم سلول
- ۲ - تغییر چربی
- ۳ - ایجاد حباب در غشاء و از دست رفتن میکروویلی ها و سست شدن اتصالات بین سلولی
- ۴ - تورم میتوکندری و تشکیل دانسیته بی شکل در آنها
- ۵ - اتساع شبکه اندوپلاسمیک همراه با کنده شدن ریبوزوم ها و جدا شدن پلی زوم ها

۶ - ائوزینوفیلی سلول (ناشی از کاهش DNA سیتوپلاسم).

۷ - تغییرات هسته ای مثل تجمع کروماتین و حتی ممکن است اشکال میلین در سیتوپلاسم ظاهر شوند. اشکال میلینی تجمعات فسفولیپیدی مشابه غلاف میلین هستند.

نکته مهم: سه پدیده زیر مشخصه برگشت ناپذیری آسیب هستند:

- ۱ - ناتوانی در بازگشت عملکرد میتوکندری (فسفریلاسیون اکسیداتیو و تولید ATP)
- ۲ - از بین رفتن عملکرد ساختار غشاء پلاسمایی و غشاء داخل سلولی
- ۳ - از دست رفتن تمامیت ساختاری DNA و کروماتین

مرگ سلول

دو مکانیسم برای مرگ سلول وجود دارد: (۱) نکروز (۲) آپوپتوز

۱- نکروز

اختلالات شدید مثل فقدان اکسیژن و منابع غذایی و سموم سبب مرگ سریع و ناگهانی می شوند که به صورت نکروز رخ می دهد.

نکته: پاسخ به ایسکمی و سموم و تروما و عفونت به صورت نکروز است.

نکته: نکروز توسط سیگنال های اختصاصی تنظیم نمی شود. نکروز شکلی از مرگ سلولی است که در آن غشاهای سلولی قطعه قطعه شده و آنزیم های سلولی به خارج نشت می کنند و سلول را هضم می کنند. نکروز سبب واکنش التهابی می شود. آنزیم ها هم از لیزوزوم سلول های در حال مرگ و هم از لیزوزوم های گلبول های سفید فراخوانده شده آزاد می شود. مکانیسم های بیوشیمیایی نکروز عبارتند از:

در این مرحله با برطرف شدن عامل آسیب رسان، ریخت شناسی و عملکرد سلول به حالت طبیعی برمی گردد. در این حالت سلول و اندامک های داخل سلولی به دلیل جذب آب متورم می شوند، زیرا پمپ های یونی وابسته به انرژی از کار می افتند و قادر به حفظ هوموستاز مایعات نیستند. در برخی آسیب ها، لیپیدها درون سلول تجمع می یابند. گاهی سیتوپلاسم سلول آسیب دیده قرم تر (ائوزینوفیلیک) می شود.

دو تغییر اصلی برگشت پذیر سلول عبارتند از:

۱. **تورم سلولی:** معمولاً در آسیب همراه با افزایش نفوذ پذیری غشاء سلول دیده می شود. ارگان مربوطه دچار رنگ پریدگی، افزایش تورگور و افزایش وزن می شود. در داخل سلول، واکوئل های سیتوپلاسمی کوچک و روشن دیده می شوند که شامل قطعات متسع و کنده شده از شبکه اندوپلاسمیک می باشند.

این حالت تغییر هیدروپیک یا دژنراسیون واکوئل نیز نام دارد.

۲. **تغییر چربی:** ظاهر شدن واکوئل های چربی حاوی تری گلیسرید در سیتوپلاسم می باشد. این تغییر عمدتاً در کبد مشاهده می شود.

در برخی شرایط محرک آسیب رسان تغییرات اختصاصی را در اندامک های داخل سلولی ایجاد می کند. مثلاً شبکه اندوپلاسمیک صاف در پاسخ به مواد شیمیایی هیپرتروفی می شود. از آنجا که اکثر داروها مثل باریتورات (داروی ضد صرع) در کبد از طریق سیستم P450 اکسیداز در شبکه اندوپلاسمیک متابولیزه می شوند؛ استفاده طولانی مدت از باریتوراتها سبب ایجاد تحمل می شود، به طوری که برای تأثیر درمانی، باید دوز دارو افزایش یابد. این حالت ناشی از هیپرتروفی ER در هپاتوسیت ها و افزایش فعالیت P450 می باشد.

نکته: تأثیر P450 بر روی تتراکلرید کربن اثر سمیت آن را بیشتر می کند (برعکس مواد دیگر).

نکته: در بیماران که همزمان با مصرف فنوباریتال برای صرع، الکل مصرف می کنند، به علت هیپرتروفی شبکه اندوپلاسمیک ناشی از الکل، سطح داروی ضد تشنج به کمتر از سطح درمانی کاهش می یابد.

در صورتی که مواجه سلول با عامل آسیب رسان مداوم یا شدید باشد از نقطه بدون بازگشت عبور می کند و دچار مرگ سلولی می شود.

جدول ۱-۲. ویژگی‌های نکروز و آپوپتوز

ویژگی	نکروز	آپوپتوز
اندازه سلول	افزایش یافته (تورم)	کاهش یافته (چروکیدگی)
هسته	پیکنوز ← کارپورکسی ← کاربولیز	قطعه‌قطعه شدن به قطعاتی به اندازه نوکلئوزوم
غشاء پلاسمایی	از هم گسیخته	دست نخورده، تغییر در ساختار، مخصوصاً در جهت‌گیری لیپیدها
محتویات سلول	هضم آنزیمی، ممکن است به بیرون از سلول نشت پیدا کنند.	دست نخورده، ممکن است به صورت اجسام آپوپتوزی آزاد شوند.
التهاب همراه	شایع	خیر
نقش فیزیولوژیک یا پاتولوژیک	همواره پاتولوژیک (ناشی از آسیب سلولی برگشت‌ناپذیر)	اغلب فیزیولوژیک، ابزار از بین بردن سلول‌های نامطلوب؛ ممکن است پاتولوژیک باشد، به دنبال بعضی از انواع آسیب سلول مخصوصاً آسیب DNA و پروتئین

ب) **تغییرات هسته‌ای** به صورت سه الگو می‌باشد که به ترتیب رخ می‌دهند.

۱. **پیکنوز** با چروکیدگی هسته و افزایش بازوفیلی مشخص می‌شود و DNA به صورت توده چروکیده و تیره و متراکم دیده می‌شود.

۲. **کارپورکسی** یعنی هسته قطعه‌قطعه می‌شود.

۳. **کاربولیز** یعنی بازوفیلی هسته کاهش یافته و هسته سلول مرده در طی یک تا دو روز کاملاً محو می‌شود. این فرآیند به دلیل هضم DNA ثانویه به فعالیت DNAase می‌باشد.

سرنوشت سلول‌های نکروتیک

سلول‌ها ممکن است بعد از مدتی هضم شوند. ممکن است اشکال میلینی جای آنها را بگیرند و سپس فاگوسیت می‌شوند یا به اسیدهای چرب تجزیه شوند. اسیدهای چرب به نمک‌های کلسیم متصل شده و باعث کلسیفیه شدن سلول‌های مرده می‌شوند.

انواع الگوهای ریخت‌شناسی نکروز (بسیار مهم)

۱. **نکروز انعقادی** شکلی از نکروز است که ساختار بافت تا چند روز پس از مرگ سلول‌ها حفظ می‌شود. قوام بافت سفت می‌شود. به دلیل از بین رفتن آنزیم‌های داخل سلولی، هضم سلول به تأخیر می‌افتد. پس از ورود گلبول‌های سفید به محل آسیب، بافت هضم می‌شود. ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها بقایای سلولی را فاگوسیت می‌کنند.

نکته مهم: نکروز انعقادی وجه مشخصه انفارکت ناشی از

۱ - ناتوانی در تولید انرژی به صورت ATP به علت آسیب

میتوکندری

۲ - آسیب غشاء پلاسمایی و لیزوزومی

۳ - آسیب برگشت‌ناپذیر به لیپیدها و پروتئین‌ها و اسیدهای

نوکلئیک با واسطه رادیکال‌های آزاد اکسیژن

نکته: به علت نشت پروتئین‌های داخل سلولی از غشاء سلول آسیب دیده و ورود آنها به جریان خون می‌توان از سرم یا خون جهت شناسایی نکروز یک بافت خاص استفاده کرد. مثلاً در عضله قلب ایزوفرم انحصاری از آنزیم کراتین کیناز به نام CK-Mb و همچنین تروپونین وجود دارد. همچنین در اپی‌تلیوم صفاوی کبد آلکان فسفاتاز و در هپاتوسیت‌ها ترانس‌آمینازها وجود دارند که می‌توان در هنگام آسیب سلولی آنها را در سرم اندازه گرفت.

ریخت‌شناسی نکروز

الف) **تغییرات سیتوپلاسمی** به صورت افزایش ائوزینوفیلی (قرمز رنگ شدن سلول)، از دست دادن RNA بازوفیلیک، نمای شیشه مانند (Glassy) سلول به دلیل از دست رفتن گلیکوژن و وجود اشکال میلینی در سلول می‌باشند. همچنین به دلیل تجزیه اندامک‌ها، سیتوپلاسم سلول واکوئل دار شده و بید خورده می‌شود.

نکته: در نمای میکروسکوپ الکترونی نکروز، تمامیت غشاء پلاسمایی از بین رفته و اتساع میتوکندری‌ها همراه با ظهور دانسته‌های بزرگ داخل میتوکندری‌ها و کنده شدن لیزوزوم‌ها و اشکال میلینی داخل سیتوپلاسم دیده می‌شود.

بی‌شکل دیده می‌شود که فیبرینوئید (شبیه فیبرین) نام دارد.

نکته مهم: نکروز فیبرینوئید در هیپرتانسیون شدید و بیماری‌های ایمنولوژیک (مثل پلی‌آرتریت ندوزا) دیده می‌شود. **نکته مهم:** اکثر اشکال نکروز به صورت ظاهری و ماکروسکوپی هم نمای مشخص دارند ولی نکروز فیبرینوئید استثنا بوده و فقط در بررسی میکروسکوپی دیده می‌شود.

۲- آپوپتوز

در صورتی که شدت آسیب سلول کمتر باشد یا اینکه در فرآیندهای طبیعی لازم باشد که سلول از بین برود، مسیرهای مولکول خاصی فعال می‌شوند که مرگ سلولی تنظیم شده (آپوپتوز) نام دارد. آپوپتوز فرآیندی است که طی آن سلول‌های دچار اختلالات درون‌زاد از بین می‌روند و پاکسازی قطعات مرده بدون واکنش التهابی انجام می‌شود.

آپوپتوز در مسیر تکامل طبیعی، سلول‌های ناخواسته را از بین می‌برد تا تعداد سلول‌ها ثابت می‌ماند.

آپوپتوز مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده نیز نام دارد.

نکته: نکروز همواره پاتولوژیک است ولی آپوپتوز در بافت‌های سالم هم رخ می‌دهد.

نکته مهم: گاهی مرگ سلولی تنظیم شده ویژگی‌های همزمان نکروز و آپوپتوز را نشان می‌دهد که **نکروپتوز** نام دارد.

آپوپتوز مسیر مرگ سلولی است که در آن سلول‌ها آنزیم‌هایی را فعال می‌کنند که توانایی تجزیه DNA سلول و پروتئین‌های هسته‌ای و سیتوپلاسمی را دارند. قطعات آپوپتوز شده در نهایت از هم جدا می‌شوند. غشاء پلاسمایی سلول آپوپتوتیک دست نخورده مانده ولی قطعات سلولی با سرعت توسط فاگوسیت‌ها مصرف می‌شوند. مرگ سلولی به این روش واکنش التهابی ایجاد نمی‌کند.

عمل آپوپتوز

۱. **آپوپتوز فیزیولوژیک:** در جریان تکامل طبیعی سلول‌ها مثلاً در بافت‌های در حال تکثیر و یا در سیستم ایمنی در مورد گلبول‌های سفید اضافی رخ می‌دهد. لنفوسیت‌هایی که آنتی‌ژن‌های خودی را شناسایی می‌کنند نیز به این روش نابود می‌شوند.

۲. آپوپتوز پاتولوژیک: در این حالت سلول‌هایی که آسیب شدید دیده‌اند از بین می‌روند، مثلاً پس از مواجهه با پرتوتابی یا

ایسکمی در تمام اعضای توپر به جز مغز می‌باشد.

۲. **نکروز میعانی:** در عفونت‌های موضعی باکتریایی و قارچی دیده می‌شود. این حالت ناشی از آنزیم‌های گلبول‌های سفید است. سلول‌های مرده هضم شده و بافت را به مایع چسبنده تبدیل می‌کنند. اگر این فرآیند با التهاب حاد همراه باشد (مثلاً در عفونت باکتریایی) مایع ایجاد شده کرم زرد رنگ بوده و چرک نام دارد.

نکته مهم: مرگ سلول‌ها در سیستم اعصاب مرکزی (مغز) باعث نکروز میعانی می‌شود.

۳. **نکروز گانگرنی:** یک الگوی متمایز نیست بلکه معمولاً در مورد اندام‌ها به خصوص اندام تحتانی بکار می‌رود که خون‌رسانی آن‌ها قطع شده و دچار نکروز انعقادی می‌شوند که در صورت سوار شدن عفونت باکتریایی تبدیل به نکروز میعانی می‌گردد و در این حالت گانگرن مرطوب نیز نامیده می‌شود.

۴. **نکروز پنبیری (کازنوز):** اغلب در کانون عفونت سل دیده می‌شود. کازنوز به معنای شبه‌پنیر است و نمای ظاهری شکننده زرد سفیدرنگ دارد. کانون نکروتیک به صورت تجمع سلول‌های قطعه‌قطعه یا لیز شده با نمای گرانولار و بی‌شکل صورتی‌رنگ دیده می‌شود.

نکته مهم: برخلاف نکروز انعقادی در نکروز پنبیری ساختار بافتی کاملاً نامشخص است.

نکته مهم: در نکروز پنبیری تجمع ماکروفاژهای سلول‌های التهابی رخ می‌دهد که یک ضایعه التهابی ندولار به نام گرانولوم ایجاد می‌کند.

۵. **نکروز چربی:** نواحی موضعی تخریب بافت چربی که ناشی از آزاد شدن لیپاز پانکراسی فعال به داخل پانکراس و حفره صفاق می‌باشد. این وضعیت در پانکراتیت حاد رخ می‌دهد. لیپازها سبب هضم استرها و تری‌گلیسریدهای بافت چربی می‌شوند و اسیدهای چرب آزاد شده با کلسیم ترکیب شده و نواحی سفید گچی ایجاد می‌کنند که صابونی شدن نام دارد.

نکته: در ناحیه نکروزه، حدود سایه مانند سلول‌های چربی نکروتیک دیده می‌شود که با رسوبات کلسیمی آبی‌رنگ و التهاب احاطه شده‌اند.

۶. **نکروز فیبرینوئید:** معمولاً در واکنش‌های ایمنی دیده می‌شود که کمپلکس آنتی‌ژن آنتی‌بادی در دیواره عروق رسوب می‌کند. رسوب کمپلکس ایمنی و پروتئین‌های پلاسمایی در دیواره عروق به صورت نمای صورتی

جدول ۲-۲. وضعیت‌های فیزیولوژیک و پاتولوژیک مرتبط با آپوپتوز

وضعیت مکانیسم آپوپتوز	
فیزیولوژیک	
در طی امبریون	از دست رفتن سیگنال‌های عوامل رشد (مکانیسم فرضی)
بازگردش بافت‌های قابل تکثیر (مثل اپی‌تلیوم روده، لنفوسیت‌های مغز استخوان و تیموس)	از دست رفتن سیگنال‌های عوامل رشد (مکانیسم فرضی)
پسرفت بافت‌های وابسته به هورمون (مثل اندومتر)	افت سطوح هورمونی باعث کاهش به هورمون
کاهش تعداد گلبول‌های سفید در انتهای پاسخ‌های ایمنی و التهابی	از دست رفتن سیگنال‌های بقا پس از محو محرک‌های فعالیت گلبول‌های سفید
از بین رفتن لنفوسیت‌های بالقوه مضر واکنش دهنده با بافت‌های خودی	شناسایی پر قدرت آنتی‌ژن‌های خودی سبب القاء آپوپتوز از هر دو مسیر میتوکندریایی و گیرنده مرگ می‌شود
پاتولوژیک	
آسیب DNA	فعال شدن پروتئین‌های پیش‌آپوپتوزی توسط حسگرهای BH3-only
تجمع پروتئین‌های بد پیچ‌خورده	فعال شدن پروتئین‌های پیش‌آپوپتوزی توسط حسگرهای BH3-only، احتمالاً فعال شدن مستقیم کاسپازها
عفونت‌ها، به ویژه برخی عفونت‌های ویروسی خاص	فعال شدن مسیر میتوکندریایی توسط پروتئین‌های ویروسی، کشته شدن سلول‌های آلوده توسط لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک که کاسپازها را فعال می‌کنند

لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک دخیل است.

نکته مهم: در هر دو مسیر ذکر شده کاسپاز ۹ یا کاسپاز ۸ فعال شده باعث فعال شدن سایر کاسپازها می‌شوند که نهایتاً آنزیم‌هایی را فعال می‌کنند که پروتئین و هسته سلول را تجزیه می‌کنند و باعث قطعه شدن سلول می‌گردند.

داروهای سیتوتوکسیک، همچنین تجمع پروتئین‌های بد پیچ‌خورده و برخی ویروس‌ها نیز باعث القاء آپوپتوز می‌شوند.

مکانیسم‌های آپوپتوز

آپوپتوز به وسیله مسیرهای بیوشیمیایی تنظیم می‌شود که تعادل سیگنال‌های مرگ و زندگی و فعالیت کاسپازها را کنترل می‌کنند. کاسپازها آنزیم‌های سیستمین پروتئاز هستند که پروتئین‌ها را پس از جایگاه اسید آمینه اسید اسپارتیک می‌شکنند.

دو مسیر مجزا برای فعال‌سازی کاسپازها وجود دارد:

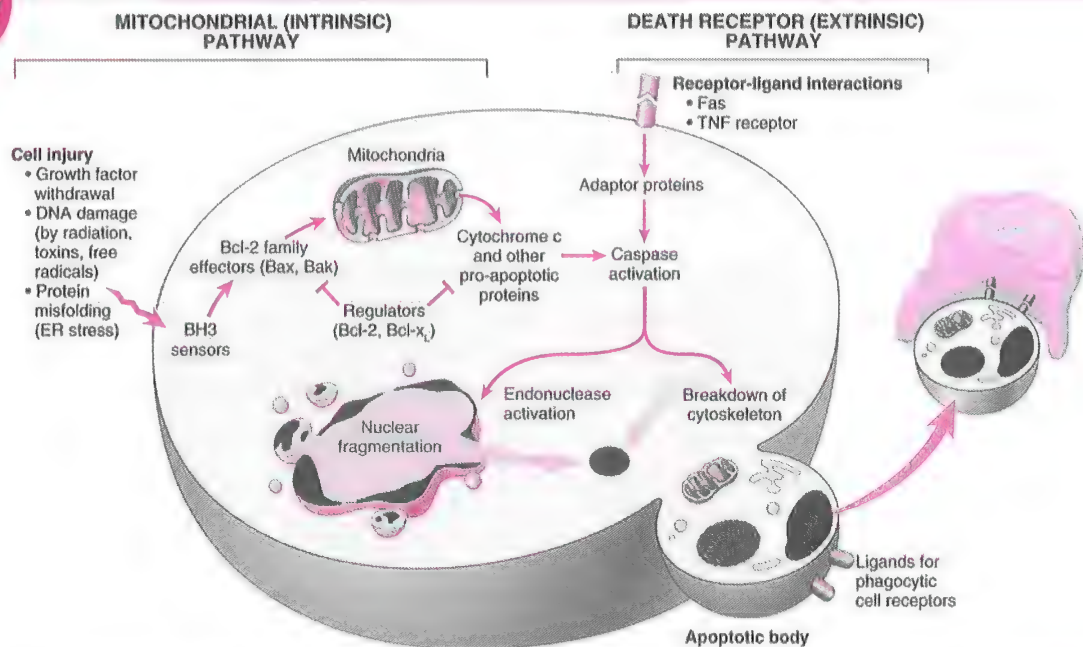
۱ - مسیر میتوکندریایی (داخلی) مسئول اکثر موارد آپوپتوز فیزیولوژیک و پاتولوژیک است.

میتوکندری‌ها پروتئین‌های مختلفی دارند مثل سیتوکروم C که می‌تواند وقتی غشاء میتوکندری نفوذپذیر گردد وارد سیتوپلاسم شده و کاسپاز را تحریک کند. نفوذپذیری غشاء میتوکندری تحت کنترل یک خانواده پروتئین با بیش از ۲۰ عضو می‌باشد که سردسته آنها BCL2 است.

در سلول‌های سالم، BCL2 و BCL-XL با کنترل دو عضو پیش‌آپوپتوزی خانواده به نام Bak و Bax تمامیت غشاء میتوکندری را کنترل می‌کنند. اگر سیگنال‌های رشد و بقاء سلول حذف شوند یا DNA تخریب شود، برخی حسگرها در غشاء پلاسمایی فعال می‌شوند که BH3 نام دارند. این حسگرها اعضای پیش‌آپوپتوزی Bak و Bax را فعال می‌کنند که این اعضا به صورت دایمر وارد غشاء میتوکندری شده و کانال‌هایی ایجاد می‌کنند که از این کانال‌ها سیتوکروم C و سایر پروتئین‌های میتوکندری وارد سیتوپلاسم می‌شوند. سپس سیتوکروم C کاسپاز ۹ را فعال می‌کند. فعال شدن آبشار کاسپاز باعث قطعه‌قطعه شدن هسته و تشکیل اجسام آپپتوتیک می‌شوند.

۲ - مسیر گیرنده مرگ (خارجی)

در بسیاری از سلول‌ها مولکول‌های سطحی به نام گیرنده مرگ وجود دارند مثل خانواده گیرنده TNF، که توانایی تحریک آپوپتوز را دارند و دارای ناحیه سیتوپلاسمی به نام محدوده مرگ هستند. سر دسته گیرنده‌های مرگ گیرنده TNF نوع I و Fas (CD95) هستند. بر روی لنفوسیت‌های T فعال شده لیگاند Fas (FasL) ظاهر می‌شود که با Fas روی سلول‌های مورد نظر تعامل کرده و سپس کاسپاز ۸ را فعال می‌کنند که باعث تجزیه سلول می‌شود. این مسیر در از بین بردن لنفوسیت‌های واکنش دهنده علیه خود و نابود کردن سلول‌های هدف توسط برخی



شکل ۲-۱. مکانیسم‌های آپوپتوز. دو مسیر آپوپتوز از نظر نحوه القاء و تنظیم با هم متفاوتند و هر دو در نهایت منجر به فعال شدن کاسپازها می‌شوند. در مسیر میتوکندریایی، پروتئین‌های BH3-only که با اعضای خانواده Bcl-2 مرتبطند، فقدان سیگنال‌های بقا یا آسیب‌های DNA یا پروتئین را احساس می‌کنند. این پروتئین‌های BH3-only مولکول‌های تأثیرگذاری را فعال می‌کنند که نفوذپذیری میتوکندریایی را افزایش می‌دهند. در مقابل، در صورت فقدان Bcl-2 و سایر پروتئین‌هایی که نفوذپذیری میتوکندری را حفظ می‌کنند، میتوکندری نشت‌پذیر شده و مواد مختلف از جمله سیتوکروم c وارد سیتوزول می‌شوند و کاسپازها را فعال می‌کنند. کاسپازهای فعال شده سبب ایجاد تغییراتی می‌شوند که در نهایت به مرگ سلول و قطعه‌قطعه شدن آن می‌انجامد. در مسیر گیرنده مرگ سیگنال‌های ارسالی از گیرنده‌های غشاء پلاسمایی باعث می‌شوند پروتئین‌های سازگار کننده در کنار هم قرار گرفته و یک «کمپلکس سیگنالی القاء‌کننده مرگ» تشکیل دهند که خود، کاسپازها را فعال کرده و نتیجه نهایی مشابهی را ایجاد می‌کند.

پاکسازی سلول‌های آپوپتوز شده

سلول‌های آپوپتوتیک و قطعات آنها سیگنال‌هایی را به سلول‌های فاگوسیت کننده ارسال می‌کنند. مثلاً فسفاتیدیل سرین در حالت طبیعی در سمت داخلی غشاء پلاسمایی قرار دارد ولی در سلول آپوپتوتیک به غشاء خارجی منتقل می‌گردد و در آنجا توسط ماکروفاژها شناسایی و باعث فاگوسیتوز سلول می‌شود. همچنین سلول‌های آپوپتوتیک عوامل محلول را ترشح می‌کنند که فاگوسیت‌ها را تحریک می‌کنند.

ریخت‌شناسی آپوپتوز

مراحل تغییرات هسته در آپوپتوز شامل (۱) متراکم شدن کروماتین (۲) تجمع کروماتین (۳) کارپورکسی می‌باشد. آپوپتوز در سطح مولکولی به صورت قطعه‌قطعه شدن

DNA به نوکلئوزوم‌ها می‌باشد. اجسام آپوپتوتیک از قطعات سیتوزول و ارگانل‌های قطعه‌قطعه شده که توسط غشاء محصور شده‌اند تشکیل می‌گردند.

نکته: معمولاً آپوپتوز در سطح میکروسکوپی غیرقابل تشخیص است چرا که پاسخ التهابی ایجاد نمی‌کند.

نکته بسیار مهم: ممکن است پیش از اینکه مرگ سلول رخ دهد، عملکرد سلول از دست برود و تغییرات ریخت‌شناسی آسیب سلولی با یک فاصله زمانی پس از مرگ سلول ظاهر شود. مثلاً در سلول میوکارد بعد از ۱ تا ۲ دقیقه ایسکمی، خاصیت انقباض از بین می‌رود ولی تا ۲۰ تا ۳۰ دقیقه پس از ایسکمی سلول‌ها نمی‌میرند.

ویژگی ریخت‌شناسی مشخصه مرگ میوسیت‌های ایسکمی شده ۲ تا ۳ ساعت پس از مرگ سلول توسط میکروسکوپ

وضعیت، قدرت سازگاری و ترکیب ژنتیکی آن بستگی دارد. مثلاً عضله اسکلتی ایسکمی کامل را تا ۲ تا ۳ ساعت تحمل می‌کند ولی عضله قلبی فقط ۲۰ تا ۳۰ دقیقه تحمل دارد.

نکته: هپاتوسیت غنی از گلیکوژن بهتر از هپاتوسیت فاقد گلوکز آسیب را تحمل می‌کند.

تفاوت‌های ژنتیکی نیز اهمیت دارند مثلاً برخی واریانت‌های ژن سیتوکروم P450 در مواجهه با دوز یکسان سموم نتایج مختلفی دارند.

نکته: علم شناسایی این واریانت‌های ژنتیکی در پاسخ به داروها و سموم فارماکونومیکس نام دارد.

۳. آسیب سلول ناشی از اختلالات عملکردی و بیوشیمیایی در یک یا چند جزء اساسی سلول است. مثلاً محرومیت از اکسیژن و مواد غذایی در هیپوکسی و ایسکمی، مکانیسم‌های وابسته به انرژی را مختل می‌کند و باعث نکروز می‌شود، ولی آسیب به پروتئین‌ها و DNA آپوپتوز را القا می‌کند.

هیپوکسی و ایسکمی

هیپوکسی به معنای کمبود اکسیژن است و سبب از کار افتادن مسیرهای متابولیک وابسته به انرژی و در نهایت نکروز می‌شود. عمده ATP سلولی در فسفریلاسیون اکسیداتیو ADP در سیستم انتقال الکترون میتوکندری تولید می‌شود، لذا محرومیت از اکسیژن باعث اختلال در تولید ATP و مرگ سلول می‌شود. سلول‌های در معرض هیپوکسی که بلافاصله نمی‌میرند مکانیسم‌های جبرانی را آغاز می‌کنند که شامل تولید عوامل رونویسی خانواده HIF-1 می‌باشد (فاکتور قابل القا با هیپوکسی). این ماده چند پروتئین را تحریک می‌کند تا باعث مقاومت سلولی در شرایط کم اکسیژن شوند. مثلاً VEGF باعث تولید عروق جدید می‌شود. برخی پروتئین‌ها با تحریک برداشت گلوکز و گلیکولیز و سرکوب فسفریلاسیون اکسیداتیو باعث سازگاری سلول می‌شوند.

گلیکولیز بی‌هوازی می‌تواند در غیاب اکسیژن ATP تولید کند. بنابراین سلول‌های کبد و عضله مخطط که ذخایر گلیکوژن بالایی دارند نسبت به مغز مقاومت بیشتری در برابر هیپوکسی دارند.

نکته: سلول‌های طبیعی دارای تکثیر بالا و سلول‌های سرطانی برای انرژی مورد نیاز به گلیکولیز بی‌هوازی وابسته هستند که اثر واربورگ نیز نام دارد.

الکترونی دیده می‌شود ولی تا ۶ تا ۱۲ ساعت بعد به وسیله میکروسکوپ نوری دیده نمی‌شود.

سایر مسیرهای مرگ سلول نکروپتوز

با درگیری گیرنده‌های TNF و سایر محرک‌ها ایجاد می‌شود. در نکروپتوز، کینازهایی به نام کیناز پروتئینی واکنش دهنده با گیرنده (RIP) فعال شده و سبب هضم سلول می‌شوند. برخی‌ها عفونت با این روش سلول را می‌کشند. این روش در آسیب ایسکمیک و در مواردی که TNF تولید شود، دخیل است.

نکته: واژه نکروپتوز بیانگر آن است که خصوصیات نکروز و آپوپتوز هر دو وجود دارند.

پایروپتوز

بر اثر فعال شدن یک مجموعه سیتوزولی حسگر خطر به نام انفلامازوم رخ می‌دهد. انفلامازوم‌ها کاسپازها را فعال می‌کنند و باعث تولید سایتوکاین‌ها شده و سبب التهاب و تب می‌شوند. برخی کاسپازها آپوپتوز را فعال می‌کنند. بنابراین آپوپتوز و التهاب با هم حضور دارند. برخی عوامل عفونی از این روش استفاده می‌کنند (پایروپتوز یعنی همراهی آپوپتوز با تب).

اتوفازی

اتوفازی (خودخواری) به هضم لیزوزومی محتویات سلول اطلاق می‌گردد. این مکانیسم برای بقاء سلول در هنگام محرومیت از مواد غذایی بوده و سلول گرسنه با خوردن محتویات خود و بازیافت اجزاء انرژی مورد نیاز را تأمین کند.

ابتدا ارگانل‌های داخل سلولی و پروتئین‌های سیتوزولی در داخل یک واکوئل محصور شده سپس واکوئل به لیزوزوم ملحق شده و اتوفاگوزوم تشکیل شده و هضم می‌شود. اتوفازی اگر ادامه یابد ممکن است به آپوپتوز منجر شود.

نکته مهم: اتوفازی در آسیب‌های ایسکمیک و میوپاتی‌ها و بیماری التهابی روده دیده می‌شود.

مکانیسم‌های آسیب سلولی

چند اصل کلی زیر در آسیب سلولی مدنظر قرار گیرد:

۱. پاسخ سلول به محرک‌ها بستگی به نوع آسیب، مدت و شدت آن دارد.
۲. نتایج ناشی از یک محرک آسیب‌رسان به نوع سلول،

استرس اکسیداتیو

به معنای اختلالات سلولی ناشی از گونه‌های آزاد اکسیژن (ROS) می‌باشد. رادیکال‌های آزاد در آسیب‌های شیمیایی، پرتوتابی، پیری سلولی و هیپوکسی و التهاب تولید می‌شوند. این رادیکال‌ها در اربیتال خارجی خود یک الکترون منفرد جفت نشده دارند که ناپایدار است و به سادگی با سایر مولکول‌ها واکنش می‌دهد. بنابراین این مواد به لیپیدها و پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک متصل می‌شوند و آسیب سلولی را تشدید می‌کنند.

تولید و حذف واکنش‌دهنده‌های اکسیژن (ROS)

تجمع ROS به سرعت تولید و حذف آنها بستگی دارد.

ROSها در دو مسیر اصلی تولید می‌شوند:

۱. در حالت طبیعی در تمام سلول‌ها در تنفس سلولی و بر اثر واکنش‌های اکسیداسیون و احیاء مقدار کمی ROS تولید می‌شود. احیاء ناقص اکسیژن مقادیر کمی واسطه‌های سمی مثل سوپراکسید (O_2^-) تولید می‌کند که تحت تأثیر سوپراکسید دسموتاز (SOD) تبدیل به H_2O_2 می‌شود. H_2O_2 از O_2^- پایدارتر است و در حضور Fe^{2+} و در طی واکنش فنتون به رادیکال شدیداً واکنشی هیدروکسیل (OH^\bullet) تبدیل می‌شود.

۲. ROS در گلبول‌های سفید مخصوصاً ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها به عنوان سلاحی برای تخریب میکروب‌ها و مواد فاگوسیت شده به کار می‌رود. ROS در فرآیند انفجار تنفسی در فاگولیزوزوم گلبول‌های سفید تولید می‌شود. در اینجا نیز سوپراکسید به H_2O_2 تبدیل می‌شود و H_2O_2 توسط آنزیم میلوپراکسیداز گلبول‌های سفید به ترکیبی بسیار فعال به نام هیپوکلریت تبدیل می‌شود.

نکته مهم: NO (اکسید نیتریک) یکی دیگر از رادیکال‌های واکنشی است که در ماکروفاژها و گلبول‌های سفید ساخته می‌شود. این ماده با O_2 واکنش داده و ترکیب بسیار فعال پراکسی‌نیتريت تولید می‌کند که باعث آسیب سلولی می‌شود.

تولید رادیکال‌های آزاد در شرایط زیر افزایش می‌یابد.

۱. جذب انرژی تابشی در سلول (مثل UV و اشعه X) که آب را به یون هیدروکسیل و هیدروژن تجزیه می‌کند.
۲. متابولیسم آنزیمی مواد خارجی (مثل تتراکلرید کربن)
۳. التهاب
۴. خون‌رسانی مجدد بافت ایسکمیک

نکته: در گلیکولیز بی‌هوازی ATP کمتری نسبت به فسفریلاسیون اکسیداتیو تولید می‌شود ولی متابولیت‌های حاصل از گلیکولیز به عنوان پیش‌سازهای اجزاء ساخت سلولی برای رشد و تقسیم سلول به کار می‌روند.

هیپوکسی و ایسکمی طول کشیده نهایتاً سبب نارسایی تولید ATP و تخلیه سلول از ATP می‌شود. آثار این وضعیت عبارتند از:

۱. کاهش فعالیت پمپ‌های سدیم وابسته به ATP در غشا پلاسمایی که سبب تجمع سدیم داخل سلولی و خروج پتاسیم می‌شود. این امر باعث تورم سلول و اتساع شبکه اندوپلاسمیک می‌شود.
۲. افزایش جبرانی گلیکولیز بی‌هوازی سبب تجمع اسید لاکتیک و کاهش pH داخل سلولی می‌شود.
۳. تخلیه ATP باعث تخریب ساختار پروتئین‌ها می‌شود که باعث جدا شدن ریبوزوم‌ها از شبکه اندوپلاسمیک خشن و تجزیه پلی‌زوم‌ها به مونوزوم می‌شود.
۴. هیپوکسی باعث تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌شود.
۵. آسیب برگشت‌ناپذیر به غشاء لیزوزوم و میتوکندری وارد می‌شود و نکروز رخ می‌دهد.

نکته: شکل اصلی آسیب سلول در هیپوکسی، نکروز است ولی آپوپتوز نیز تا حدودی از مسیر میتوکندریایی در این کار مشارکت دارد.

نکته: عضله قلب تنها ۶۰ ثانیه پس از انسداد کرونری از انقباض باز می‌ایستد.

آسیب ناشی از ایسکمی - خون‌رسانی مجدد

در صورتی که در بافت ایسکمیک زنده، جریان خون دوباره برقرار شود، باعث افزایش آسیب سلول می‌شود. این امر به ویژه در آسیب بافتی حاصل از ایسکمی در قلب و مغز اهمیت دارد.

علل این فرآیند عبارتند از:

۱. افزایش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن از سلول‌های آسیب دیده و همچنین از گلبول‌های سفید ارتشاح یافته باعث شروع آسیب می‌شود.
۲. التهاب حاصل از آسیب ایسکمیک بر اثر برقراری جریان خون و ورود گلبول‌های سفید و پروتئین‌های پلاسمایی تشدید می‌شود. فعال شدن کمپلمان هم دخیل است.

جدول ۳-۲. رادیکال‌های آزاد اصلی دخیل در آسیب سلولی

تأثیرات پاتولوژیک	مکانیسم‌های حذف	مکانیسم‌های تولید	رادیکال آزاد
تأثیرات مستقیم به آسیب‌رسان به لیپیدها (پراکسیداسیون)، پروتئین‌ها و DNA	تبدیل به H_2O_2 و O_2 توسط سوپراکسید دسموتاز	احیاء ناقص O_2 در هنگام فسفریلاسیون اکسیداتیو در میتوکندری، توسط اکسیداز فاگوسیتی در گلبول‌های سفید	سوپراکسید (O_2^*)
به OH^- و OCI^- تبدیل می‌شود که میکروب‌ها و سلول‌ها را تخریب می‌کند	توسط آنزیم کاتالاز و گلوکاتایون پراکسیداز به H_2O و O_2 تبدیل می‌شود	اغلب بر اثر عملکرد آنزیم سوپراکسید دسموتاز روی سوپراکسید تولید می‌شوند	پراکسید هیدروژن (H_2O_2)
تأثیرات مستقیم آسیب‌رسان بر روی لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA	توسط آنزیم گلوکاتایون پراکسیداز به H_2O تبدیل می‌شود	از H_2O ، H_2O_2 و O_2^- توسط واکنش‌های شیمیایی مختلفی تولید می‌شود	رادیکال هیدروکسیل (OH^*)
تأثیرات مستقیم آسیب‌رسان بر روی لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA	تبدیل به نیتریت توسط آنزیم‌ها در میتوکندری و سیتوزول	تفاعل با O_2^- و NO با واسطه آنزیم NO سنتاز	پراکسی نیتریت ($ONOO^*$)

مکانیسم‌های حذف رادیکال‌های آزاد

سیستم‌های آنزیمی و غیرآنزیمی مختلف باعث حذف رادیکال‌های آزاد می‌شود که جاروبگران رادیکال‌های آزاد نام دارند.

۱. آنزیم سوپراکسید دسموتاز (SOD) سرعت تخریب سوپراکسید را افزایش می‌دهد.

۲. گلوکاتایون پراکسیداز (GSH) آنزیم‌هایی هستند که از سلول محافظت می‌کنند. فراوان‌ترین عضو این نوع GSH-1 است که در سیتوپلاسم تمام سلول‌ها وجود دارد. این آنزیم از واکنش $2GSH + H_2O_2 \rightarrow GS-SG + 2H_2O$ باعث تخریب H_2O_2 می‌شود. نسبت GSH اکسید شده به GSH احیا شده در سلول بیانگر توانایی سلول برای حذف ROS است.

۳. کاتالاز که در پراکسی‌زوم‌ها وجود دارد باعث تجزیه H_2O_2 می‌شود.

۴. آنتی‌اکسیدان‌ها مثل ویتامین E، A و C و بتاکاروتن مانع تشکیل رادیکال‌های آزاد می‌شوند.

آسیب سلولی ناشی از ROS

۱. پراکسیداسیون چربی در غشاها: ROS باعث شکستن پیوندهای دوگانه در لیپیدهای غشایی می‌شوند و تولید

پراکسید می‌کنند.

۲. ایجاد اتصالات متقاطع و سایر تغییرات در پروتئین‌ها: ROS تشکیل اتصالات متقاطع پروتئینی با واسطه گروه‌های سولفیدریل را تسهیل می‌کنند که باعث افزایش تجزیه پروتئین‌ها می‌شود و یا باعث پیچ‌نخوردگی پروتئین می‌شوند.

۳. آسیب DNA. رادیکال‌های آزاد با تبیین موجود در DNA واکنش می‌دهند که سبب شکست DNA و در نتیجه مرگ سلول و آپوپتوز می‌شود.

نکته مهم: غلظت‌های پایین ROS در پیام‌رسانی فیزیولوژیک سلولی دخیل هستند. بنابراین این مولکول‌ها در حالت طبیعی نیز در غلظت کنترل شده در سلول تولید می‌شوند.

آسیب ناشی از سموم

سموم با دو مکانیسم باعث آسیب سلولی می‌شوند.

۱. سموم با اثر مستقیم: مثل کلرید جیوه (مثلاً در صورت خوردن غذای دریایی آلوده) که جیوه به گروه‌های سولفیدریل پروتئین‌های مختلف غشاء متصل می‌شود و باعث مهار تولید ATP و افزایش نفوذپذیری غشاء می‌شود. عوامل شیمی‌درمانی هم اثر مستقیم آسیب‌رسان دارند. سموم حاصل از میکروارگانیسم‌ها هم در این دسته قرار

دارند.

ممکن است دیابت نوع ۲ نیز ایجاد کند.

نکته: در فیروز کیستیک، جهش ارثی در پروتئین انتقالی غشاء سلول مانع از پیچ خوردن پروتئین می‌شود که نهایتاً تجمع این پروتئین‌ها باعث آسیب سلول می‌گردد.

آسیب DNA

علل آسیب DNA عبارتند از: (۱) مواجهه با پرتوتابی (۲) شیمی‌درمانی (۳) تولید رادیکال‌های آزاد (۴) اکتساب جهش‌ها. مکانیسم نهایی آسیب DNA آپوپتوز و مرگ سلولی است. آسیب DNA توسط نگهدارنده‌های داخل سلولی حس شده و باعث تجمع پروتئین P53 می‌شود. P53 ابتدا چرخه سلولی را در فاز G₁ متوقف می‌کند تا DNA ترمیم شود ولی اگر آسیب زیاد باشد، ترمیم انجام نخواهد شد و P53 آپوپتوز را از طریق پروتئین‌های BH₃-only القا می‌کند. نهایتاً پروتئین‌های پیش‌آپوپتوزی خانواده BCL₂ یعنی Bax و Bak فعال شده و آپوپتوز رخ می‌دهد. بنابراین جهش در P53 یا حذف آن باعث می‌شود که مکانیسم فوق مختل شده، سلول آپوپتوز نشده و زنده بماند و نئوپلاسم ایجاد شود.

التهاب

یک علت شایع آسیب سلولی التهاب است که توسط پاتوژن‌ها یا سلول‌های نکروتیک یا پاسخ ایمنی خود بدن (مثلاً در بیماری‌های خودایمنی و آلرژی) ایجاد می‌شود. گلبول‌های سفید محصولاتی ترشح می‌کنند که باعث از بین رفتن بافت میزبان می‌شوند.

رویدادهای مشترک در آسیب سلولی

دو اختلال در شرایط پاتولوژیک مختلف در سلول مشاهده می‌شوند و به مکانیسم آغازگر ارتباط ندارند.

A) التهاب میتوکندریایی

میتوکندری‌ها نسبت به عوامل آسیب‌رسان مثل هیپوکسی، سموم و پرتوتابی حساس هستند و تغییرات زیر در آنها رخ می‌دهد.

۱. نارسایی فسفوریلاسیون اکسیداتیو باعث کاهش تولید ATP می‌شود.
۲. نارسایی فسفوریلاسیون اکسیداتیو باعث تولید ROS می‌شود.

۲. سموم نهفته: یعنی این مواد به طور ذاتی فعال نیستند، بلکه باید توسط سلول به متابولیت فعال تبدیل شوند که این کار عمدتاً توسط سیتوکروم P450 در شبکه اندوپلاسمیک صاف کبد رخ می‌دهد. متابولیت‌های فعال معمولاً باعث تولید ROS می‌شوند. مثلاً تتراکلرید کربن در کبد به یک رادیکال آزاد سمی تبدیل می‌شود که سبب پراکسیداسیون فسفولیپید غشایی می‌شوند. در کمتر از ۳۰ دقیقه تخریب غشاء اندوپلاسمیک باعث مهار ساخت پروتئین‌ها می‌شود و در عرض ۲ ساعت شبکه اندوپلاسمیک صاف متورم می‌شود و ریبوزوم‌ها جدا می‌شوند. آپوپروتئین‌ها کاهش می‌یابند و بنابراین کاهش آنها باعث تجمع چربی در هپاتوسیت‌ها و سایر سلول‌ها می‌شود و کبد چرب ناشی از CCL₄ رخ می‌دهد. سپس آسیب میتوکندری ایجاد می‌شود و نقص تولید ATP و نقص انتقال یونی و تورم سلول ایجاد می‌شود. غشاهای پلاسمایی نیز توسط آلدئیدهای چربی حاصل از پراکسیداسیون آسیب می‌بینند و نهایتاً مرگ سلول رخ می‌دهد.

نکته: مکانیسم آسیب استامینوفن نیز مشابه CCL₄ است.

استرس شبکه اندوپلاسمیک

در حالت طبیعی در هنگام تولید پروتئین، چاپرون‌ها، چین خوردن پروتئین را کنترل می‌کنند و اگر پروتئین‌های پیچ نخورده یا بد نخورده در شبکه اندوپلاسمیک تجمع یابند، ابتدا یک پاسخ حفاظتی به نام پاسخ پروتئین چین نخورده ایجاد می‌شود که چاپرون‌ها را فعال می‌کند و باعث حذف این پروتئین‌ها می‌شود. اما اگر مقادیر پروتئین‌های بد پیچ خورده زیاد باشد، سازگاری سلول ناتوان خواهد شد و سیگنال خانواده حسگر BH₃-only تولید می‌شود که باعث فعالیت کاسپازها و نهایتاً آپوپتوز می‌شود. تجمع پروتئین‌های بد پیچ خورده در داخل سلول ناشی از افزایش تولید یا کاهش حذف آنها است که علل آن عبارتند از:

- ۱) جهش‌های ژنی (۲) پیری (۳) عفونت‌ها خصوصاً ویروس‌ها (۴) افزایش نیاز به پروتئین‌های ترشحی مثل انسولین در هنگام مقاومت به انسولین (۵) تغییر pH سلول (۶) وضعیت اکسیداسیون احیا، (۷) محرومیت از اکسیژن و گلوکز در هیپوکسی و ایسکمی.

نکته مهم: تجمع پروتئین‌های بد پیچ خورده در بیماری‌های نورودژنراتیو مثل آلزایمر، هانتینگتون و پارکینسون رخ می‌دهد و

جدول ۴-۲. بیماری‌های ناشی از پروتئین‌های نادرست پیچ خورده

بیماری	پروتئین درگیر	پاتوژنز
بیماری‌های ناشی از پروتئین‌های جهش یافته‌ای که تجزیه می‌شوند و کمبود آنها رخ می‌دهد		
فیبروز کیستیک	CFTR	فقدان CFTR منجر به اختلال در انتقال کلراید و مرگ سلول‌های مبتلا می‌شود.
هیپرکلسترولمی فAMILI	گیرنده LDL	فقدان گیرنده LDL باعث هیپرکلسترولمی می‌شود.
بیماری تای - ساکس	زیرواحد β هگزوز آمینیداز	کمبود آنزیم لیزوزومی باعث ذخیره گانگلیوزیدهای GM ₂ در نورون‌ها می‌شود.
بیماری‌های ناشی از پروتئین‌های بد پیچ خورده‌ای که با واسطه استرس ER سبب مرگ سلول می‌شوند		
رتینیت پیگمنتوزا	رودوپسین	پیچ‌خوردگی نادرست رودوپسین باعث از دست رفتن فوتورسپتورها و مرگ سلولی شده و منجر به نابینایی می‌گردد.
بیماری کروتفلد - جاکوب	پریون‌ها	پیچ‌خوردگی غیرطبیعی PrP ^{sc} باعث مرگ سلول نورونی می‌شود
بیماری آلزایمر	پپتید A β	پیچ‌خوردگی غیرطبیعی پپتیدهای A β باعث تجمع آنها داخل نورون‌ها و در نتیجه آپوپتوز می‌شود.
بیماری‌های ناشی از پروتئین‌های بد پیچ خورده‌ای که در آنها هم مرگ سلول با واسطه استرس ER و هم کمبود عملکردی پروتئین رخ می‌دهد		
کمبود α_1 آنتی تریپسین	α_1 آنتی تریپسین	ذخیره پروتئین‌های فاقد عملکرد در هپاتوسیت‌ها باعث آپوپتوز می‌شود. فقدان فعالیت آنزیمی در ریه‌ها منجر به تخریب بافت الاستیک و ایجاد آمفیزم می‌گردد.

ورود مایعات به سلول و کاهش تولید ATP می‌شود. آسیب به غشاء لیزوزوم باعث نشت آنزیم به سیتوپلاسم و فعال شدن هیدرولازهای اسیدی در pH اسیدی داخل سلول می‌شود و سلول را هضم می‌کند.

سازگاری سلول با استرس

سازگاری دو نوع است.

۱. نوع فیزیولوژیک که پاسخ به محرک‌های طبیعی مثل هورمون‌ها یا واسطه‌های درونزاد است (مثلاً بزرگ شدن پستان و رحم در دوران بارداری) و یا پاسخ به محرک‌های مکانیکی (مثلاً در استخوان‌ها و عضلات).
۲. نوع پاتولوژیک در پاسخ به استرس رخ می‌دهد تا سلول ساختار و عملکرد خود را حفظ کند. با این کار سلول تا حدی عملکرد طبیعی خود را از دست می‌دهد مثلاً در افراد سیگاری متابولایزی سنگفرشی در اپی‌تلیوم برونشی رخ

۳. آسیب میتوکندری باعث تشکیل کانال‌هایی با هدایت بالا در غشاء میتوکندری می‌شود که حفره انتقالی نفوذپذیری میتوکندری نام دارند. این کانال‌ها باعث تغییرات pH می‌شوند که اختلال در فسفریلاسیون اکسیداتیو را تشدید می‌کنند.

۴. میتوکندری حاوی پروتئین‌هایی مثل سیتوکروم C است که وقتی وارد سیتوپلاسم شوند باعث شروع آپوپتوز می‌گردند.

(B) افتلال در نفوذپذیری غشا

بر اثر آسیب، نفوذپذیری غشاء افزایش می‌یابد. مهم‌ترین غشاهای آسیب دیده، میتوکندری، غشاء پلاسمایی و لیزوزوم می‌باشند.

- آسیب غشای میتوکندری باعث کاهش تولید ATP می‌شود.

- آسیب غشا پلاسمایی باعث اختلال در تعادل اسمزی و

می‌دهد.

تمایز یافته است.

۱. هیپرپلازی فیزیولوژیک

(A) هیپرپلازی هورمونی مثل تکثیر اپی‌تلیوم پستان در

هنگام بلوغ و حاملگی

(B) هیپرپلازی جبرانی وقتی که قسمتی از بافت از بین

می‌رود. مثلاً وقتی قسمتی از کبد برداشته شود فعالیت

میتوزی سلول‌های باقی‌مانده ظرف ۱۲ ساعت شروع

می‌شود. در اینجا محرک‌های هیپرپلازی، هورمون‌های

پلی‌پتید رشد هستند که توسط هیپوتوسیت‌ها و سلول‌های

غیرپاراتشیمی کبد ساخته می‌شوند.

۲. هیپرپلازی پاتولوژیک ناشی از تحریک بیش از حد عوامل

هورمونی یا عوامل رشد هستند. مثلاً افزایش اپی‌تلیوم رحم

پس از قاعدگی در پاسخ به استروژن و مهار پروژسترون

می‌باشد ولی اگر این تعادل هورمونی مختل شود، اثر

افزایش استروژن باعث هیپرپلازی اندومتر می‌شود که

عامل خونریزی رحمی غیرطبیعی است. مثال دیگر

هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات در پاسخ به تحریک

آندروژن‌ها است.

نکته مهم: ویروس‌ها خصوصاً پاپیلوماویروس نیز باعث

هیپرپلازی اپی‌تلیوم پوست و تولید زگیل پوستی و ضایعات

مخاطی می‌شوند.

نکته مهم: در وضعیت‌های هیپرپلازی فوق، فرآیند هیپرپلازی

تحت کنترل است و اگر عامل محرک حذف شود، هیپرپلازی از

بین می‌رود. این مسأله تفاوت هیپرپلازی با سرطان است، زیرا

سرطان پاسخ به محرک‌های کنترل نشان نمی‌دهد.

نکته مهم: هیپرپلازی پاتولوژیک می‌تواند زمینه اولیه سرطان

باشد، مثل هیپرپلازی اندومتر که خطر سرطان اندومتر را

افزایش می‌دهد.

آتروفی

کوچک‌شدن اندازه سلول به دلیل از دست رفتن ماده سلولی

است. سلول‌های آتروفیک کوچک هستند ولی زنده می‌باشند.

علل آتروفی عبارتند از:

۱. کاهش بار کاری مثل بی‌حرکت شدن اندام در شکستگی‌ها

۲. از دست رفتن عصب‌دهی

۳. کاهش جریان خون

۴. تغذیه ناکافی

۵. از دست رفتن تحریک اندوکرین

هیپرتروفی

افزایش در اندازه سلول‌ها و در نتیجه اندازه عضو است. یعنی

سلول جدیدی تولید نمی‌شود و فقط سلول‌های موجود بزرگ

می‌شوند که به دلیل افزایش پروتئین‌ها و ارگانل‌های آنهاست.

هیپرتروفی می‌تواند فیزیولوژیک یا پاتولوژیک باشد و ناشی از

عوامل هورمونی یا محرک‌های رشد یا افزایش نیاز عملکرد

می‌باشد.

۱. بزرگی فیزیولوژیک رحم در طول حاملگی ناشی از

هیپرتروفی و هیپرپلازی عضله صاف بر اثر تحریک

استروژن است. ولی در عضله مخطط توانایی تقسیم وجود

ندارد و فقط هیپرتروفی رخ می‌دهد.

نکته: بزرگی اندام وزنه‌برداران حاصل هیپرتروفی عضلات

اسکلتی است.

۲. هیپرتروفی پاتولوژیک مثل بزرگی قلب بر اثر افزایش فشار

خون یا بیماری دریچه آئورت. میوکارد توانایی تقسیم ندارد

و بنابراین در پاسخ به افزایش بار کاری هیپرتروفی پیدا

می‌کند.

در هیپرتروفی قلبی دو سیگنال دخالت دارند: ۱) محرک

مکانیکی مثل کشش ۲) واسطه‌های محلول مثل عوامل رشد و

هورمون‌های آدرنرژیک.

این محرک‌ها پیام‌رسانی را فعال کرده و ژن‌های خاص فعال

شده و پروتئین‌های ساختاری و عوامل رشد تولید می‌شوند.

بنابراین در داخل سلول پروتئین‌ها و میوفیلامان‌های بیشتری

ساخته می‌شود. پروتئین‌های انقباضی از شکل بالغ به شکل

جینی تغییر می‌یابند. مثلاً شکل جینی زنجیره سنگین میوزین

β جایگزین نوع α می‌شود، زیرا نوع β دارای انقباض کندتر و

مصرف انرژی کمتر است.

در صورتی که استرس برطرف نشود، هیپرتروفی طول

کشیده می‌تواند باعث آسیب سلول شود. در قلب این موضوع

باعث تغییرات دژنراتیو ایلاف میوکارد می‌گردد که مهم‌ترین آنها

عبارتند از: قطعه‌قطعه شدن و از بین رفتن میوفیبریل‌ها. نتیجه

نهایی تغییرات دژنراتیو فوق، اتساع بطن و نارسایی قلب است.

هیپرپلازی

به معنای افزایش تعداد سلول‌های یک عضو است که معمولاً بر

اثر تکثیر سلول‌های تمایز یافته و در برخی موارد سلول‌های کمتر

یافته است.

تجمعات داخل سلولی

تحت بعضی شرایط مقادیر غیرطبیعی مواد مختلف در سلول تجمع می‌یابند. محل تجمع معمولاً درون سیتوپلاسم یا ارگانل‌ها (لیزوزوم) یا هسته می‌باشد.

مسیرهای اصلی تجمع مواد غیرطبیعی عبارتند از: (۱) حذف یا تخریب ناکافی (۲) تولید بیش از حد ماده درون‌زاد (۳) رسوب مواد غیرطبیعی برون‌زاد.

مثال‌هایی از تجمعات عبارتند از:

۱. **تغییر چربی (استئاتوز)** یعنی تجمع تری‌گلیسریدها در سلول‌های پارانشیمی. این تغییر عمدتاً در کبد دیده می‌شود ولی در قلب، عضله اسکلتی و کلیه نیز دیده می‌شود. استئاتوز بر اثر سموم، سوءتغذیه پروتئین، دیابت شیرین، چاقی و کمبود اکسیژن رخ می‌دهد.

نکته مهم: در کشورهای غربی مهم‌ترین عامل استئاتوز کبد (کبد چرب) سوءمصرف الکل و دیابت همراه با چاقی هستند.

۲. **تجمع کلسترول و استرها کلستریل.** ممکن است در سلول‌های فاگوسیت‌کننده در طی فرایند پاتولوژیک لیپیدها (تری‌گلیسرید، کلسترول و استر کلستریل) تجمع یابند. علل این فرایند افزایش جذب یا کاهش کاتابولیسم چربی است.

نکته مهم: مهم‌ترین بیماری در این نوع، آترواسکلروز است.

۳. **پروتئین‌ها:** شیوع تجمعات پروتئینی قابل رؤیت کمتر از تجمعات لیپیدی است. ممکن است این تجمعات در صورت تولید زیاد پروتئین یا در اختیار قرارگرفتن مقادیر زیاد پروتئین‌ها رخ دهد.

(A) در کلیه در صورت نشت زیاد پروتئین از گلوبول (در سندرم نفروتیک) مقادیر زیادی پروتئین بازجذب شده و وزیکول‌های پروتئینی در لوله‌های پیچیده پروگزیمال ظاهر می‌شوند که ظاهرشدن قطرات هیالین سیتوپلاسمی صورتی رنگ مشخصه این فرایند برگشت‌پذیر است.

(B) تجمع بیش از حد ایمونوگلوبولین‌ها در شبکه اندوپلاسمیک خشن در پلاسماسل‌ها باعث ایجاد اجسام راسل مدور و انوزینوفیلیک (قرمز) می‌شود.

(C) تجمع رسوبات الکل هیالین در کبد

(D) تجمع کالافه‌های نوروفیبریلاری در نورون‌ها

۴. **گلیکوزن:** مثلاً در دیابت شیرین کنترل نشده، گلیکوزن در اپی‌تلیوم کلیه، میوسیت‌های قلبی و سلول‌های بتای جزایر

۶ پیری (آتروفی Senile)

نکته: آتروفی فیزیولوژیک مثلاً در یائسگی رخ می‌دهد که باعث کوچک‌شدن رحم می‌شود.

آتروفی سلول حاصل کاهش تولید پروتئین و افزایش تخریب پروتئین است.

کاهش تولید پروتئین در اثر کاهش فعالیت متابولیک است، ولی تخریب پروتئین بر اثر مسیر یوبی‌کیتین - پروتئازوم است که با فعال‌شدن آنزیم یوبی‌کیتین لیگاز باعث فعال‌شدن پروتئازوم می‌شود.

نکته مهم: کاشکسی در سرطان حاصل همین فعالیت پروتئازوم‌ها است.

نکته: در بسیاری از موارد آتروفی، با اتوفژی و افزایش تعداد واکوئل‌های اتوفژیک همراه است.

متاپلازی

متاپلازی تغییری است که در آن یک نوع سلول بالغ (اپی‌تلیال یا مزانشیمال) جایگزین نوع دیگری سلول بالغ می‌شود.

نکته: متاپلازی نوعی پاسخ به استرس است و حاصل برنامه‌ریزی مجدد سلول‌های بنیادی در یک مسیر جدید است. مثال‌های متاپلازی عبارتند از:

۱. در افراد سیگاری اپی‌تلیوم استوانه‌ای مژکدار طبیعی در نای و برونش به اپی‌تلیوم سنگفرشی مطبق تبدیل می‌شود. چرا که این نوع اپی‌تلیوم در برابر دود سیگار تحمل بیشتری دارد. البته اپی‌تلیوم سنگفرشی توانایی ترشح موکوس و پاکسازی مژکی را ندارد.

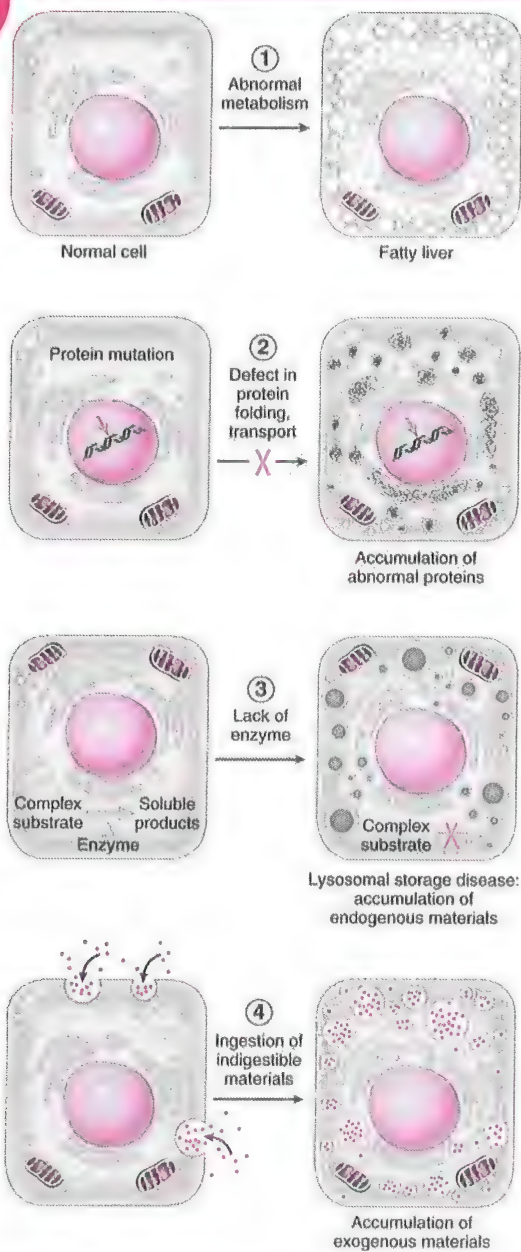
نکته مهم: ویتامین A برای تمایز اپی‌تلیوم طبیعی ضروری است و بنابراین کمبود ویتامین A باعث متاپلازی سنگفرشی در اپی‌تلیوم تنفسی می‌شود.

۲. در ریفاکس مزمن معده، اپی‌تلیوم سنگفرشی مطبق در قسمت تحتانی مری به اپی‌تلیوم استوانه‌ای معده‌ای یا روده‌ای تبدیل می‌شود.

۳. متاپلازی در سلول‌های مزانشیمی که معمولاً پاتولوژیک است، مثلاً گاهی در بافت نرم استخوان‌سازی رخ می‌دهد.

نکته مهم: محرک‌هایی که باعث القای متاپلازی می‌شوند می‌توانند باعث بدخیمی شوند مثلاً متاپلازی سنگفرشی اپی‌تلیوم تنفسی با سرطان ریه نوع سنگفرشی ارتباط دارد. بنابراین متاپلازی می‌تواند باعث افزایش استعداد بدخیمی شود.

نکته مهم: متاپلازی یک نوع تغییر در فنوتیپ سلول‌های تمایز



شکل ۲-۲. مکانیسم‌های تجمع داخل سلولی: (۱) متابولیسم غیرطبیعی، مانند تغییر چربی در کبد، (۲) جهش‌هایی که منجر به تغییر در چین خوردن پروتئین و انتقال آن می‌شوند، به طوری که مولکول‌های ناقص در داخل سلول تجمع می‌یابند، (۳) نقص یک آنزیم حیاتی که مسئول شکست ترکیبات خاصی است، و باعث تجمع سوبستراها در لیزوزوم‌ها می‌شود، مثل بیماری‌های ذخیره لیزوزومی و (۴) ناتوانی در تجزیه ذرات فاگوسیتوز شده، مثل رنگدانه کربن.

لانگرهانس تجمع می‌یابد.

نکته: در بیماری‌های ذخیره‌ای گلیکوژن یا گلیکوژنوزها هم گلیکوژن تجمع می‌یابد.

۵. **رنگدانه‌ها (پگمان‌ها)**

ممکن است برون‌زاد باشند مثل کربن یا درون‌زاد باشند مثل لیپوفوشین، ملانین و مشتقات هموگلوبین.

شایع‌ترین رنگدانه برون‌زاد کربن است که آلاینده هوا است. کربن استنشاق شده توسط ماکروفاژهای آلوئلی فاگوسیتوز شده و از طریق مجاری لنفاوی به گره‌های لنفاوی تراکتوبرونشیال منتقل می‌شود. تجمع رنگدانه کربن باعث سیاه‌شدن گره‌های لنفاوی و پارانشیم ریه می‌شود (آنتراکوز). رنگدانه‌های درون‌زاد عبارتند از:

(A) لیپوفوشین که رنگدانه فرسودگی نام دارد. یک ماده نامحلول گرانولر به رنگ زرد مایل به قهوه‌ای است که در افزایش سن یا آتروفی بافت‌ها به خصوص در کبد، مغز و قلب تجمع می‌یابد.

لیپوفوشین حاصل تجمع کمپلکس‌های چربی و پروتئین بر اثر پراکسیداسیون لیپیدهای غیراشباع در غشاء سلولی است. **نکته مهم:** لیپوفوشین آسیب‌رسان نیست ولی نشانه آسیب‌های گذشته می‌باشد.

نکته: رسوب لیپوفوشین زیاد نمایی به بافت می‌دهد که آتروفی قهوه‌ای نام دارد.

(B) ملانین: به رنگ قهوه‌ای سیاه بوده و در ملانوسیت‌های اپیدرم تولید می‌شود و به عنوان محافظ در برابر UV عمل می‌کند. این رنگدانه در کراتینوسیت‌های لایه بازال پوست تجمع پیدا می‌کند (عامل کک و مک)

(C) هموسیدرین: یک رنگدانه گرانولار مشتق از هموگلوبین به رنگ زرد طلایی تا قهوه‌ای است که در صورت افزایش موضعی یا سیستمیک آهن تجمع می‌یابد. آهن در حالت طبیعی با آپوفرتین ترکیب شده و به صورت دانه‌های فریتین ذخیره می‌شود. هموسیدرین تجمعات بزرگی از این دانه‌های فریتین است که با میکروسکوپ نوری دیده می‌شوند.

نکته مهم: رسوبات آهن را فقط می‌توان با رنگ‌آمیزی آبی پروس مشاهده کرد.

نکته مهم: حضور مقادیر اندک هموسیدرین در فاگوسیت‌های مغز استخوان و طحال و کبد طبیعی است. ولی رسوب بیش از حد آن هموسیدروز نام دارد که پاتولوژیک است.

کلسیفیکاسیون‌های پاتولوژیک

ناشی از رسوب غیرطبیعی املاح کلسیم همراه با مقادیر کمی آهن و منیزیم و مواد معدنی است. کلسیفیکاسیون دو نوع دارد:

۱. کلسیفیکاسیون دیستروفیک: در این حالت متابولیسم کلسیم طبیعی است ولی کلسیم در بافت آسیب دیده یا مرده و نکروتیک رسوب می‌کند.
- کلسیفیکاسیون دیستروفیک در ضایعات آترواسکلروتیک پیشرفته دیده می‌شود.

نکته: کلسیفیکاسیون درپچه‌های قلبی آسیب دیده یا مسن می‌تواند حرکت درپچه را مختل کند.

نکته: کلسیفیکاسیون دیستروفیک درپچه آئورت عامل مهم تنگی آئورت سالمندان است.

کلسیفیکاسیون دیستروفیک با رسوب فسفات کلسیم کریستالی در خارج سلول شروع می‌شود. البته می‌تواند در میتوکندری‌های داخل مرگ نیز صورت گیرد. تجمعات به صورت کریستال افزایش می‌یابند و رسوب می‌کنند.

۲. کلسیفیکاسیون متاستاتیک: این نوع کلسیفیکاسیون با هیپرکلسمی همراه است و می‌تواند در بافت‌های طبیعی رخ دهد. علل اصلی هیپرکلسمی عبارتند از:

(A) افزایش ترشح PTH توسط تومورهای اولیه پاراتیروئید یا ساخته شدن پروتئین مرتبط با PTH توسط تومورهای بدخیم

(B) تخریب استخوان مثلاً در بیماری پازه، بی‌حرکتی یا تومورها (مولتیپل میلوما، لوکمی، متاستاز اسکلتی)

(C) اختلالات وابسته به ویتامین D مثل مسمومیت با ویتامین D و سارکوئیدوز

(D) نارسایی کلیه که در آن احتباس فسفات باعث هیپرپاراتیروئیدی ثانویه می‌شود.

ریفت‌شناسی کلسیفیکاسیون

املاح کلسیم رسوب یافته به صورت گرانول یا توده‌های ظریف سفیدرنگ بوده و به صورت رسوبات ریگ مانند دیده می‌شوند. (A) کلسیفیکاسیون دیستروفیک در مناطق نکروز پنیتری سلی شایع است.

در بررسی میکروسکوپی، کلسیفیکاسیون به صورت رسوبات داخل سلولی یا خارج سلولی بازوفیلیک (آبی‌رنگ) دیده می‌شود. ممکن است استخوان هتروتوپیک نیز ایجاد شود.

(B) کلسیفیکاسیون متاستاتیک عمده‌تاً در بافت بینابینی

عروق، کلیه، ریه و مخاط معده رخ می‌دهد. رسوبات کلسیم مشابه کلسیفیکاسیون دیستروفیک هستند.

نکته مهم: این رسوبات معمولاً باعث اختلالات بالینی نمی‌شوند ولی کلسیفیکاسیون گسترده در ریه‌ها در رادیوگرافی مشاهده شده و اشکالات تنفس ایجاد می‌کند.

نکته: رسوبات کلسیم وسیع در کلیه (نفروکلسینوز) می‌تواند باعث آسیب کلیوی شود.

پیری سلولی

پیری توسط تعدادی از ژن‌ها و مسیرهای پیام‌رسان تنظیم می‌شود. پیری حاصل کاهش پیشرونده طول عمر و فعالیت عملکردی سلول‌ها می‌باشد. چندین اختلال در پیری سلول دخیلند:

۱. **تجمع جهش‌ها در DNA:** در صورتی که جهش‌ها توسط ترمیم‌کننده‌های DNA اصلاح نشوند، پایدار مانده و باعث پیری می‌شوند.

۲. **کاهش تکثیر سلولی:** سلول‌های طبیعی (بجز سلول‌های بنیادی) ظرفیت محدودی برای تکثیر دارند و نهایتاً به کهولت تکثیری می‌رسند.

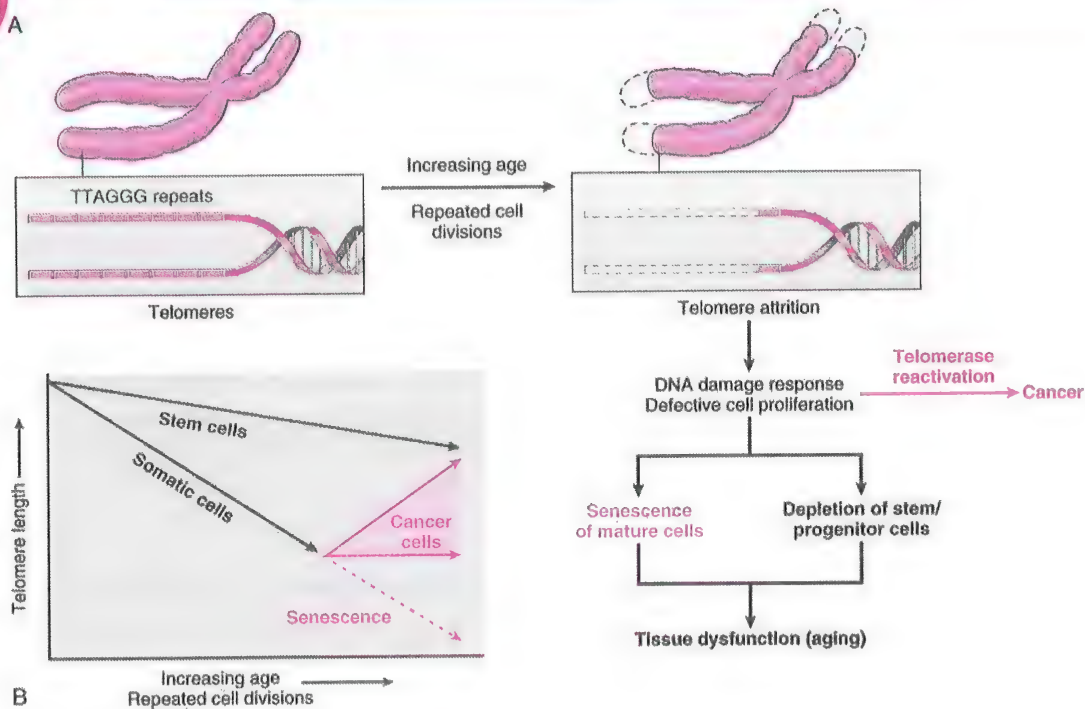
نکته مهم: در یک سندرم نادر به نام ورنر (Werner) که با پیری زودرس مشخص می‌شود سلول‌ها کاهش طول عمر را نشان می‌دهند.

علت کهولت تکثیری، کوتاه‌شدن تلومرها می‌باشد. تلومرها توالی‌های کوتاه تکراری در انتهای کروموزوم هستند که تکثیر کامل انتهای کروموزوم را تضمین کرده و مانع چسبیدن و تجزیه انتهای کروموزوم می‌شوند. وقتی سلول‌های سوماتیک تکثیر می‌شوند، قسمت کوچکی از تلومر تکثیر نشده و تلومر به صورت پیشرونده کوتاه می‌شود و با کوتاه‌شدن تلومرها، پیام توقف چرخه سلول ایجاد می‌شود.

آنزیم تلومراز باعث اضافه‌شدن نوکلئوتید به تلومر شده تا طول آن حفظ شود.

نکته مهم: در حالت طبیعی تلومراز در سلول‌های زایا بیان شده و در سلول‌های بنیادی نیز به میزان کم وجود دارد ولی در اکثر سلول‌های سوماتیک وجود ندارد. بنابراین با افزایش سن سلول بالغ، تلومر کوتاه‌تر شده و از چرخه سلول خارج شده و تکثیر نمی‌شوند.

نکته مهم: در سلول‌های سرطانی، تلومراز مجدداً فعال می‌شود و طول تلومر حفظ می‌گردد و بنابراین سلول به صورت نامحدود



شکل ۲-۳. نقش تلومرها و تلومراز در کهولت تکثیری سلول. (A) مکانیسم‌ها و پیامدهای استهلاک تلومر. تقسیمات مکرر سلول در طی روند پیری سبب کوتاه‌شدن پیش‌رونده تلومرها می‌شود که خود باعث آغازشدن کهولت و از دست رفتن ذخایر سلول‌های بنیادی می‌گردد. (B) استهلاک تلومر مشخصه سلول‌های سوماتیک است. سلول‌های بنیادی تلومرهای خود را حفظ می‌کنند و بنابراین چرخه‌های تکثیری بیشتری را به انجام می‌رسانند. سلول‌های سرطانی اغلب تلومراز را فعال می‌کنند و بنابراین قادرند تلومرهای خود را حفظ کنند.

فعالیت مسیر پیام‌رسانی گیرنده عامل رشد شبه انسولینی (IGFR) می‌باشد که کاهش فعالیت این مسیر سبب کندشدن سرعت رشد و متابولیسم می‌شود و باعث کاهش خطای تکثیر DNA می‌گردد. همچنین محدودیت کالری، ایمنی را تقویت می‌کند.

۴. التهاب پایدار: با افزایش سن تجمع سلول‌های آسیب دیده و مواد درونزاد باعث فعال‌شدن مسیر اینفلامازوم شوند. التهاب باعث آنروواسکلروز و دیابت ۲ می‌شود. سایتوکاین‌ها نیز باعث فرآیند پیری می‌شوند.

نکته مهم: محدودیت کالری و فعالیت بدنی باعث کاهش روند پیری، ولی استرس‌ها به دلیل افزایش تولید گلوکوکورتیکوئیدها باعث تسریع پیری می‌شوند.

و تکثیر می‌گردد.

نکته مهم: اختلال تلومر در بسیاری از بیماری‌ها نقش دارد که **تلومروپاتی** نام دارند و عبارتند از:

- (A) کم‌خونی آپلاستیک و سایر سایتوپنی‌ها
- (B) سفید شدن زودرس موها
- (C) اختلالات رنگدانه‌ای پوست و ناخن
- (D) فیبروز ریه و کبد

۳. **مختل شدن هموستاز پروتئین:** به دلیل کاهش ترجمه پروتئین و اختلال در چاپرون‌ها و پروتئازوم، توانایی سلول در تولید پروتئین طبیعی کاهش می‌یابد.

نکته مهم: محدودیت دریافت کالری روند پیری را متوقف می‌کند. یکی از مسیرهای مرتبط با محدودیت کالری، کاهش

التهاب و ترمیم

التهاب

التهاب پاسخ بافت‌های رگدار به عفونت‌ها و آسیب بافتی است که سلول‌های میزبان را برای حذف عوامل آسیب‌رسان به محل مورد نیاز منتقل می‌کند.

واسطه‌های دفاعی بدن گلبول‌های سفید فاگوسیتیک، آنتی‌بادی‌ها و کمپلمان هستند. بیشتر این واسطه‌ها در حال گردش بوده و می‌توانند به سرعت به هر نقطه‌ای برسند ولی برخی از آنها مستقر در بافت هستند.

مراحل واکنش التهابی عبارتند از:

۱. عامل آسیب‌رسان توسط سلول‌ها و مولکول‌های میزبان شناسایی می‌شوند.
۲. گلبول‌های سفید و پروتئین‌های پلاسمایی از گردش خون به محل عامل آسیب‌رسان فراخوانده می‌شوند.
۳. گلبول‌های سفید و پروتئین‌ها فعال شده و عامل آسیب‌رسان را تخریب می‌کنند.
۴. واکنش التهابی کنترل و خاتمه می‌یابد.
۵. بافت آسیب دیده ترمیم می‌شود.

التهاب دو شکل دارد: حاد و مزمن.

التهاب حاد پاسخ اولیه سریع به عفونت‌ها و آسیب بافتی است که ظرف چند دقیقه تا چند ساعت رخ داده و دوره کوتاهی دارد و معمولاً تا چند روز طول می‌کشد.

ویژگی اصلی التهاب حاد خروج مایع و پروتئین‌های پلازما و مهاجرت گلبول‌های سفید (عمدتاً نوتروفیل‌ها) است. اگر پاسخ حاد نتواند آسیب را فروکش کند، تبدیل به التهاب مزمن می‌شود. التهاب مزمن دو فرم دارد:

۱ - به دنبال التهاب حاد رخ دهد.

۲ - به صورت اولیه (خودبخود) رخ دهد.

التهاب مزمن دوره طولانی داشته و با تخریب بافتی، حضور لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها و تکثیر عروق خونی و فیبروز همراه است.

التهاب توسط واسطه‌های شیمیایی القا می‌شود که توسط میزبان تولید می‌شوند.

هنگامی که میکروب وارد بافت می‌شود سلول‌های مقیم بافت مثل ماکروفاژها، سلول دندریتیک و ماست سل‌ها حضور عفونت یا آسیب را حس می‌کنند و سایتوکاین‌هایی تولید می‌کنند که باعث تنظیم واکنش التهابی می‌شوند. همچنین پروتئین‌های پلازما با میکروب‌ها واکنش می‌دهند و واسطه‌های التهابی تولید می‌کنند. برخی از این واسطه‌ها خروج پلازما و گلبول‌های سفید را به محل آسیب تحریک می‌کنند.

تظاهرات خارجی التهاب عبارتند از:

۱ - گرما (Calor)

۲ - تورم (Tumor)

۳ - قرمزی (Rubor)

۴ - درد (Dolor)

۵ - اختلال عملکرد (Function laesa)

اگرچه پاسخ التهابی در ابتدا محافظت کننده است ولی در برخی موارد باعث ایجاد بیماری می‌شود و آسیبی ایجاد می‌کند که ویژگی بارز آن می‌باشد.

مثلاً واکنش ایمنی نسبت به عفونت‌ها اغلب با آسیب بافتی موضعی مثل درد و اختلال عملکرد همراه است که این عواقب

جدول ۱-۳. ویژگی‌های التهاب حاد و مزمن

ویژگی	حاد	مزمن
شروع	سریع: دقیقه‌ها تا ساعت‌ها	کند: روزها
ارتشاح سلولی	عمدتاً نوتروفیل	مونوسیت‌ها/ ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها
آسیب بافتی، فیبروز	معمولاً خفیف و خودمحدودشونده است	می‌تواند شدید و پیش‌رونده باشد
علائم موضعی و سیستمیک	واضح	کمتر

جدول ۲-۳. اختلالات ناشی از واکنش‌های التهابی

اختلالات*	سلول‌ها و مولکول‌های دخیل در آسیب
حاد	
سندرم زجر تنفسی حاد	نوتروفیل‌ها
آسم	ائوزینوفیل‌ها، آنتی‌بادی‌های IgE
گلوومولونفریت	آنتی‌بادی‌ها و کمپلمان، نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها
شوک سپتیک	سایتوکاین‌ها
مزمن	
آرتریت	لنفوسیت‌ها، ماکروفاژها، آنتی‌بادی‌ها
آسم	ائوزینوفیل‌ها
	آنتی‌بادی‌های IgE
آترواسکلروز	ماکروفاژها، لنفوسیت‌ها
فیبروز ریه	ماکروفاژها، فیبروبلاست‌ها

خودمحدود شوند. وی در تعدادی از بیماری‌ها این واکنش‌ها به درستی هدایت نمی‌شوند (مثلاً در بیماری‌های خودایمنی) و یا علیه مواد محیطی بی‌ضرر رخ می‌دهد (مثل آلرژی‌ها) و یا واکنش التهاب بیش از حد طولانی می‌شود (عفونت با میکروب‌های مقاوم).

نکته: واکنش‌های التهابی زمینه‌ساز بیماری‌های مزمن مثل آرتریت روماتوئید، آترواسکلروز، فیبروز ریوی و ازدیاد حساسیت نسبت به گزش حشرات و داروها هستند. همچنین التهاب در بیماری‌های متابولیک و دژنراتیو و ژنتیک می‌تواند نقش داشته باشد مثل دیابت نوع ۲ و آلزایمر و سرطان.

به همین دلیل داروهای ضد التهاب در حال گسترش هستند.

التهاب ناقص و کمتر از حد نیز مسئول بیماری‌های جدی است. معمولاً التهاب ناقص ناشی از کاهش تعداد WBCها در سرطان و یا سرکوب مغز استخوان یا رد پیوند است.

التهاب زمانی پایان می‌یابد که عامل آسیب‌رسان برطرف شود. واسطه‌های التهاب تخریب شده و گلبول‌های سفید نیمه عمر کوتاه دارند. مکانیسم‌های ضد التهاب نیز فعال می‌شوند و التهاب را خاموش می‌کنند. مرحله بعد ترمیم بافتی است که از طریق بازسازی سلول‌های باقیمانده انجام شده و نقایص باقی‌مانده توسط بافت همبند (تشکیل اسکار) برمی‌گردد.

علل التهاب

۱. عفونت‌ها و سموم باکتریایی، ویروسی، قارچ، انگلی شایع‌ترین علل التهاب هستند.
۲. نکرورز بافتی به دنبال ایسکمی (کاهش جریان خون) و تروما و آسیب فیزیکی و شیمیایی (سوختگی، سرمازدگی، پرتوتابی و مواد شیمیایی)
۳. اجسام خارجی (مثل تراشه‌ها و گرد و خاک و بخیه) به خودی خود یا به دلیل آسیب بافتی و یا حمل میکروب‌ها

باعث التهاب می‌شوند.

البته مواد درون‌زا نیز می‌توانند باعث التهاب شوند مثل کریستال اورات (نقرس) و کریستال کلسترول (آترواسکلروز).

۴. واکنش‌های ایمنی (که ازدیاد حساسیت نام دارد) باعث آسیب سیستم ایمنی به خود فرد می‌شوند. که دو فرم دارند: A) واکنش‌های ایمنی علیه آنتی‌ژن خودی هدفگیری می‌کنند و باعث خودایمنی می‌شوند. B) واکنش نامناسب به مواد محیطی یا میکروب‌ها باعث آلرژی می‌شوند. این واکنش‌ها از آنجا که مزمن هستند، پایدار مانده و درمان آنها مشکل است.

می‌شود که شامل سایتوکاین‌هایی که التهاب را القا می‌کند و همچنین سیتوکاین‌های ضد ویروسی (اینترفرون‌ها) و سایتوکاین‌های فعال‌کننده لنفوسیت‌ها می‌باشند.

۲. **حسگرهای آسیب سلولی.** در تمام سلول‌ها گیرنده‌های سیتوزولی هستند که مولکول‌های آزاد شده ناشی از آسیب سلول را شناسایی کرده که به عنوان الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب (DAMP) شناسایی می‌شوند. این مولکول‌های آزاد شده عبارتند از:

(A) اسید اوریک (حاصل شکستن DNA)

(B) ATP (آزاد شده از میتوکندری‌ها)

(C) کاهش پتاسیم داخل سلولی که بیانگر از دست دادن یون‌ها در جریان آسیب سلولی است.

(D) DNA (در حالت طبیعی محدود به هسته است ولی در جریان آسیب به سیتوپلاسم آزاد می‌شود).

گیرنده‌های سیتوزولی فوق یک کمپلکس سیتوزولی به نام اینفلامازوم را فعال می‌کنند که باعث تولید اینترلوکین ۱ می‌شود. IL-1 گلبول‌های سفید را فراخوانده و باعث تحریک التهاب می‌شود.

نکته مهم: جهش کسب عملکرد در گیرنده‌های سیتوزولی باعث بیماری‌های نادری به نام سندرم خودالتهایی می‌شوند که با التهاب خودبخودی بروز می‌کنند و آنتاگونیست‌های IL-1 درمان مؤثری برای آن هستند.

نکته مهم: اینفلامازوم در واکنش التهابی به کریستال اورات (نقرس)، کریستال کلسترول (آترواسکلروزیس)، چربی‌ها (سندرم متابولیک و دیابت) و رسوب آمیلوئید در مغز (آلزایمر) نقش دارد.

۳. **پروتئین‌های در گردش:** چند پروتئین پلاسمایی میکروب‌ها را شناسایی و باعث التهاب می‌شوند.

(A) یک پروتئین در گردش به نام لکتین متصل شونده به مانوز که قندهای میکروبی را شناسایی کرده و باعث بلع میکروب‌ها و فعال‌سازی کمپلمان می‌شود.

(B) پروتئین‌های دیگری به نام کالکتین که به میکروب‌ها متصل و باعث فاگوسیتوز می‌شوند.

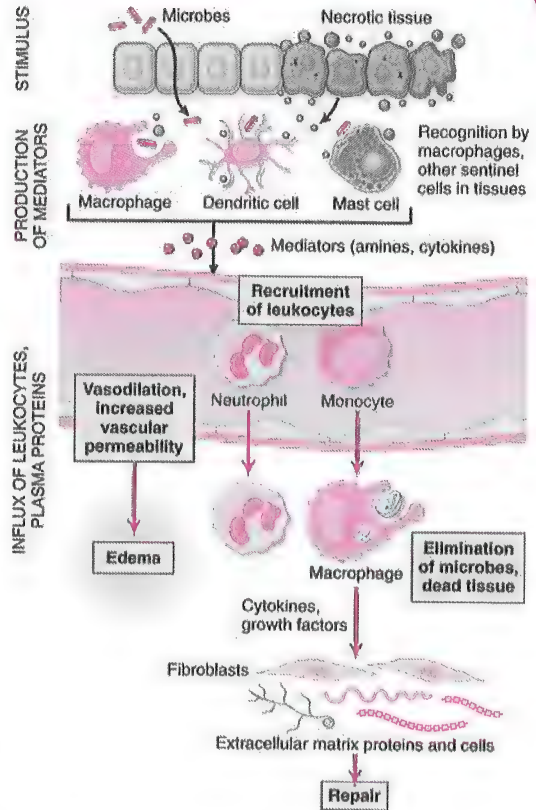
(C) سیستم کمپلمان که علیه میکروب‌ها عمل می‌کند.

التهاب حاد

سه جزء اصلی دارد:

۱. اتساع عروق کوچک که باعث افزایش جریان خون می‌شود.

۲. افزایش نفوذپذیری عروقی ریز که باعث خروج پروتئین‌های



شکل ۱-۳. توالی وقایع در یک واکنش التهابی. ماکروفاژها و سایر سلول‌ها در بافت، میکروب‌ها و سلول‌های آسیب دیده را شناسایی کرده و واسطه‌هایی را آزاد می‌نمایند که واکنش‌های عروقی و سلولی التهاب را آغاز می‌کنند. فراخوانی پروتئین‌های پلازما از خون نشان داده نشده است.

شناسایی میکروب‌ها و سلول‌های آسیب دیده

اولین قدم در پاسخ التهابی شناسایی میکروب‌ها و سلول‌های نکرزه توسط گیرنده‌های سلولی و پروتئین‌های در گردش است.

۱. **گیرنده‌های سلولی برای میکروب‌ها.** فاگوسیت‌ها و سلول‌های دندریتیک و بسیاری سلول‌های دیگر گیرنده‌هایی بیان می‌کنند که پاتوژن را شناسایی کنند. سر دسته آنها گیرنده شبه Toll (TLR) است. این گیرنده‌ها در غشاء پلاسمایی و اندوزوم قرار دارند. TLRها قطعاتی را که در بسیاری از میکروب‌ها مشترک هستند به نام الگوی مولکولی مرتبط با پاتوژن (PAMP) شناسایی می‌کنند. شناسایی این گیرنده‌ها سبب تولید پروتئین‌های ترشحی

جدول ۳-۳. خصوصیات نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها

ماکروفاژها	نوتروفیل‌ها	منشأ
<ul style="list-style-type: none"> ● HSCها در مغز استخوان (در واکنش‌های التهابی) ● بسیاری از ماکروفاژهای مقیم در بافت: سلول‌های بنیادی در کیسه زرده یا کبد جنینی (در اوایل تکامل) 	HSCها در مغز استخوان	
ماکروفاژهای التهابی: روزها تا هفته‌ها ماکروفاژهای مقیم در بافت: سال‌ها	۱-۲ روز	طول عمر در بافت
طولانی‌تر، کندتر، غالباً وابسته به رونویسی ژن جدید	سریع، کوتاه‌مدت، اغلب دگرانولاسیون و فعالیت آنزیمی	پاسخ به محرک‌های فعال‌کننده
با اهمیت کمتر	سریعاً با شکل‌گیری فاگوسیت اکسیداز (انفجار تنفسی) القا می‌شود	● گونه‌های واکنشی اکسیژن
به دنبال فعال‌سازی رونویسی iNOS القا می‌شود	سطوح پایین یا هیچ	● اکسید نیتریک
اهمیت ندارد	پاسخ اصلی، با بازآرایی اسکلت سلولی القا می‌شود	● دگرانولاسیون
فعالیت عملکردی اصلی، نیازمند فعال‌سازی رونویسی ژن‌های سیتوکاین	سطوح پایین یا هیچ	● تولید سیتوکاین
خیر	با خروج محتویات هسته‌ای سریعاً القا می‌شود	● تشکیل NET
کمتر	با اهمیت	● ترشح آنزیم‌های لیزوزومی

HSC: سلول‌های بنیادی خونساز، iNOS: نیتریک اکساید سنتاز قابل القاء، NET: تله‌های نوتروفیلی خارج سلولی.

نکته مهم: چرک (اگزودای چرکی) یک اگزودای التهابی غنی از گلبول‌های سفید (نوتروفیل‌ها) و بقایای سلول‌های مرده و میکروب‌ها می‌باشد.

پلاسمای گلبول‌های سفید از خون می‌شود. ۳. مهاجرت گلبول‌های سفید از عروق کوچک و تجمع آنها در محل آسیب.

تغییرات ایجاد شده در جریان خون و قطر عروق

۱. اتساع عروق به دنبال اثر واسطه‌ها مثل هیستامین روی عضله صاف رخ می‌دهد. اتساع عروقی ابتدا آرتریول‌ها را متسع می‌کند و سپس یک بستر مویرگی جدید را ایجاد می‌کند. جریان خون افزایش می‌یابد که عامل ایجاد گرما و قرمزی در محل التهاب است.
۲. پس از اتساع عروقی افزایش نفوذپذیری عروق کوچک رخ داده و مایع اگزوداتیو به سمت بافت‌های خارج عروقی خارج می‌شود.
۳. از دست دادن مایع و افزایش قطر عروق باعث کندی جریان خون، تغلیظ گلبول‌های قرمز و افزایش ویسکوزیته خون می‌شود. این تغییرات باعث استاز خون و پرشدگی عروق

واکنش‌های عروقی در التهاب حاد

شامل تغییر جریان خون و نفوذپذیری عروق است که باعث افزایش حرکت پروتئین‌های پلاسما و گلبول‌های سفید به خارج جریان خون و به سمت محل عفونت می‌شوند. خروج مایع و پروتئین و سلول‌های خونی از سیستم عروقی **اگزوداسیون** نام دارد.

نکته مهم: اگزودا مایع خارج عروقی است که غلظت پروتئین بالا دارد و حاوی بقایای سلولی است. در مقابل آن ترانسودا قرار دارد که مایعی با محتوای پروتئینی کم است و فاقد بقایای سلولی است.

نکته مهم: ادم بیانگر حضور مایعات در بافت بینابینی یا حفرات سروری است که می‌تواند از نوع اگزودا یا ترانسودا باشد.

عفونت زخم است که این رگ‌ها مسیر لنفاوی را دنبال می‌کنند و نشانه لنفانژیت هستند.

فراخوانی گلبول‌های سفید به التهاب

مهم‌ترین گلبول‌های سفید فراخوانده شده شامل نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها هستند که توانایی فاگوسیتوز دارند. نوتروفیل‌ها سریعاً به محل التهاب می‌رسند و ماکروفاژها کندتر هستند.

نوتروفیل‌ها از بازآرایی اسکلت سلولی و آنزیم‌های لیزوزومی خود برای پاسخ‌دهی سریع استفاده می‌کنند.

ماکروفاژها عمدتاً رونویسی ژن‌ها را انجام می‌دهند و فاکتورهای رشد تولید می‌کنند و فرایند بلع باکتری‌ها و مواد خارجی را انجام می‌دهند.

خروج گلبول‌های سفید از مجرای رگ به سمت بافت توسط مولکول‌های چسبندگی و سایتوکاین‌ها رخ می‌دهد. این فرایند چند مرحله دارد:

۱ - چسبیدن گلبول‌های سفید به اندوتلیوم

۲ - عبور گلبول‌های سفید از جدار رگ

۳ - حرکت سلول‌ها به سمت عامل آسیب‌رسان (کموتاکسی)

چسبندگی گلبول‌های سفید به اندوتلیوم

در حالت طبیعی جریان لایه‌ای خون مانع اتصال گلبول سفید به اندوتلیوم می‌شود. در اوایل سیر التهاب جریان خون کند شده (به دلیل استاز) و شرایط همودینامیک تغییر می‌کند و گلبول‌های سفید در مجاورت اندوتلیال قرار می‌گیرند. این روند توزیع مجدد **حاشیه‌نشینی** نام دارد (margination).

سلول‌های اندوتلیال توسط سایتوکاین‌ها فعال می‌شوند و مولکول‌های چسبندگی را بیان می‌کنند که گلبول‌های سفید به آنها می‌چسبند. این سلول‌ها مرتب متصل شده و جدا می‌شوند که به این وضعیت غلتیدن گلبول‌های سفید گفته می‌شود (rolling) در نهایت گلبول‌های سفید در یک نقطه متوقف می‌شوند و محکم می‌چسبند.

دو خانواده درگیر در اتصال گلبول‌های سفید به سلول‌های اندوتلیال، سلکتین و اینتگرین نام دارند.

A) سلکتین‌ها عامل اتصال ضعیف اولیه هستند که روی گلبول‌های سفید و اندوتلیوم بیان می‌شوند و دارای یک قسمت خارج سلولی هستند که به قندها متصل می‌شوند.

سه عضو این خانواده عبارتند از: ۱) E سلکتین (CD62E)

کوچک توسط گلبول‌های قرمز می‌شود که در بررسی به صورت احتقان عروقی و اریتم (قرمزی) بافتی دیده می‌شود.

۴. گلبول‌های سفید خون به ویژه نوتروفیل‌ها در طول اندوتلیوم عروق تجمع می‌یابند. سلول‌های اندوتلیال نیز فعال شده و مولکول‌های چسبندگی را بیان می‌کنند که باعث اتصال گلبول‌های سفید به اندوتلیوم می‌شوند.

افزایش نفوذپذیری عروقی (نشت عروقی)

مکانیسم‌های افزایش نفوذپذیری عروقی عبارتند از:

A) انقباض اندوتلیال که باعث باز شدن فضاهای اندوتلیال می‌شود شایع‌ترین عامل نشت عروقی است. واسطه‌های این کار هیستامین، برادیکینین، لکوترین‌ها و سایر واسطه‌های شیمیایی هستند که در عرض ۱۵ تا ۳۰ دقیقه پس از تماس رخا شده و کوتاه‌مدت هستند و پاسخ فوری گذرا نام دارند.

نکته مهم: محل اصلی این نفوذپذیری ونول‌های پس از مویرگی هستند.

B) آسیب اندوتلیال که باعث نکرز و گسستگی اندوتلیوم می‌شود. علل این آسیب صدمه مستقیم به اندوتلیوم، میکروب و نوتروفیل‌ها هستند. این واکنش تا چند ساعت ادامه دارد.

C) مکانیسم دیگر ترانس‌سیتوز است یعنی افزایش انتقال مایعات و پروتئین‌ها از طریق اندوتلیوم. در این فرایند کانال‌های داخل سلولی به کار گرفته می‌شوند که در پاسخ به عوامل خاص مثل VEGF باز می‌شوند و نشت عروقی را سبب می‌شوند.

نکته مهم: در سوختگی حرارتی، انقباض اندوتلیال، نشت عروقی، آسیب مستقیم سلول اندوتلیال و آسیب توسط لکوسیت‌ها رخ می‌دهد.

پاسخ عروق لنفاوی و گره‌های لنفاوی

سیستم عروق لنفاوی مایعات خارج عروقی را فیلتر می‌کنند و در طی التهاب جریان لنف در عروق افزایش می‌یابد. عروق لنفاوی در جریان التهاب تکثیر می‌یابند.

عروق لنفاوی ممکن است دچار التهاب شوند که **لنفانژیت** نام دارد یا گره‌های لنفاوی دچار التهاب شوند که **لنفادنیت** نام دارد.

این مجموعه تغییرات پاتولوژیک لنفادنیت واکنشی یا التهابی نام دارد.

نکته مهم: وجود رگ‌های قرمز در مجاورت زخم پوستی حاکی از

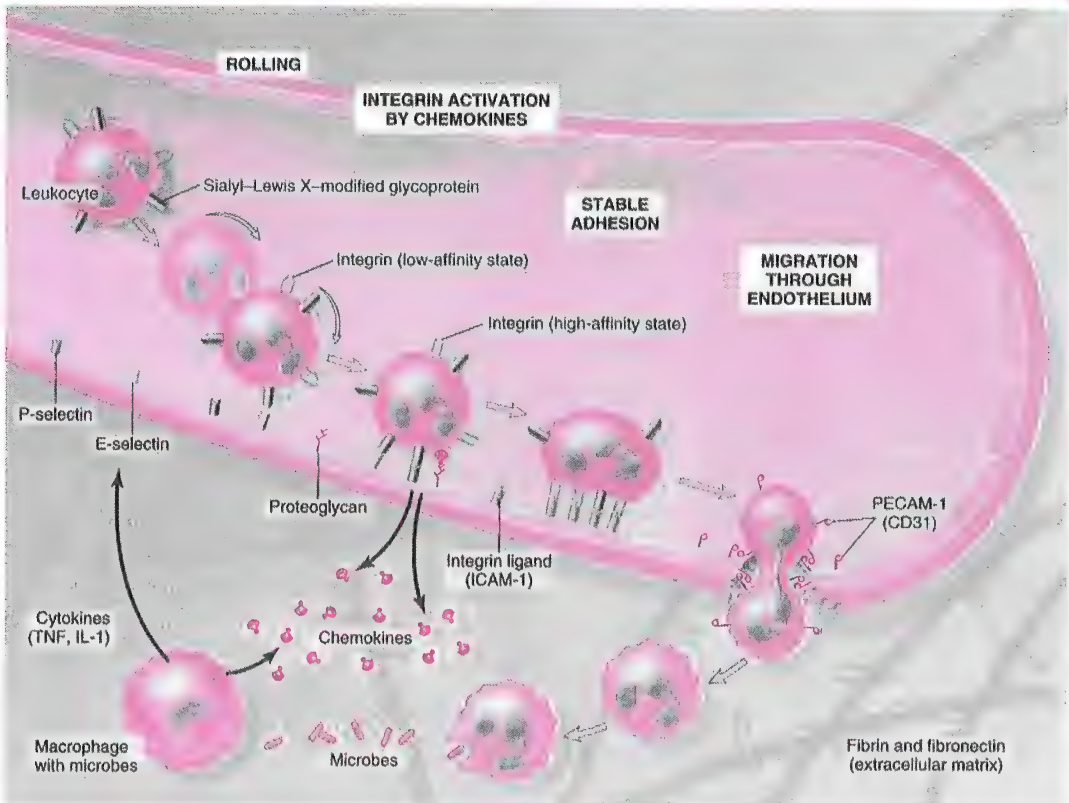
جدول ۳-۴. مولکول‌های چسبندگی اندوتلیال و گلبول‌های سفید

خانواده	مولکول	توزیع	لیگاند
سلکتین	L- سلکتین (CD62L)	نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، سلول‌های T (دست‌نخورده و حافظه‌ای مرکزی) سلول‌های B (دست‌نخورده)	سیالین لوئیس X/PNAd روی GlyCAM-1، CD34، MAdCAM-1 و سایر موارد؛ روی اندوتلیوم بیان می‌شوند (HEV)
	E- سلکتین (CD62E)	اندوتلیوم فعال شده با سیتوکاین‌ها (IL-1 و TNF)	سیالین لوئیس X (مثل CLA) روی گلیکوپروتئین‌ها، روی نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و سلول‌های T (اجرایی و خاطره‌ای) بیان می‌شوند
	P- سلکتین (CD62P)	اندوتلیوم فعال شده با سیتوکاین‌ها (TNF و IL-1)، هیستامین یا ترومبین، پلاکت‌ها	سیالین لوئیس X روی PSGL-1 و سایر گلیکوپروتئین‌ها، روی نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و سلول‌های T (اجرایی و خاطره‌ای) بیان می‌شوند
اینترگرین	LFA-1 (CD11aCD18)	نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، سلول‌های T (دست‌نخورده، اجرایی، خاطره‌ای)	ICAM-1 (CD54)، ICAM-2 (CD102)؛ روی اندوتلیوم بیان می‌شوند (روی اندوتلیوم فعال شده افزایش بیان پیدا می‌کنند)
	MAC-1 (CD11bCD18)	مونوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک	ICAM-1 (CD54)، ICAM-2 (CD102) روی اندوتلیوم بیان می‌شوند (روی اندوتلیوم فعال شده افزایش بیان پیدا می‌کنند)
	VLA-4 (CD49aCD29)	مونوسیت‌ها، سلول‌های T (دست‌نخورده، اجرایی، خاطره‌ای)	VCAM-1 (CD106) روی اندوتلیوم بیان می‌شود (روی اندوتلیوم فعال شده افزایش بیان پیدا می‌کند)
	$\alpha_4\beta_7$ (CD49DCD29)	مونوسیت‌ها، سلول‌های T (دست‌نخورده، اجرایی، خاطره‌ای که در روده مستقرند)	VCAM-1 (CD106)، MAdCAM-1؛ روی اندوتلیوم در روده و بافت‌های لنفاوی مرتبط با روده بیان می‌شوند
Ig	CD31	سلول‌های اندوتلیال، گلبول‌های سفید	CD31 (برهم‌کنش هوموتیپیک)

CLA، آنتی‌ژن لنفوسیت پوستی -۱؛ GlyCAM-1، مولکول چسبندگی سلولی حاوی گلیکان؛ HEV: ونول‌های دارای اندوتلیوم فعال؛ ICAM: مولکول چسبندگی بین سلولی؛ Ig: ایمونوگلوبولین؛ IL-1، اینترلوکین -۱؛ MAdCAM-1، مولکول چسبندگی سلولی مخاطی؛ PSGL-1، لیگاند گلیکوپروتئینی P سلکتین -۱؛ TNF، عامل نکروز دهنده تومور؛ VCAM، مولکول چسبندگی سلولی عروقی.

پلاک یافت می‌شود ولی چند دقیقه پس از مواجهه با هیستامین با ترومبین، P سلکتین در سطح سلول بیان می‌شود. E سلکتین و لیگاند L سلکتین پس از تحریک توسط اینترلوکین ۱ و TNF روی اندوتلیوم بیان می‌شوند. **نکته مهم:** IL-1 و TNF سیتوکاین‌هایی هستند که از ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک و ماست سل‌ها و سلول‌های اندوتلیال پس از مواجهه با میکروب‌ها ساخته می‌شوند. **نکته:** گلبول‌های سفید L سلکتین را در رأس میکروویلی‌های

روی اندوتلیال (۲) P- سلکتین (CD62P) روی اندوتلیوم و پلاکت‌ها (۳) L- سلکتین (CD62L) روی گلبول‌های سفید لیگاندهای سلکتین‌ها، الیگوساکاریدهای حاوی اسید سیالیک هستند که به محور گلیکوپروتئین متصل می‌باشند. در اندوتلیوم غیرفعال، سلکتین‌ها بیان نمی‌شوند یا بیان کمی دارند. ولی به دنبال تحریک سیتوکاین‌ها بیان آنها افزایش می‌یابد. در سلول‌های اندوتلیال غیرفعال، P سلکتین در اجسام ویپل



شکل ۲-۳. فرآیند چند مرحله‌ای مهاجرت گلبول‌های سفید از خلال عروق خونی که در اینجا برای نوتروفیل‌ها به تصویر کشیده شده است. گلبول‌های سفید در ابتدا می‌غلطند، سپس فعال شده و به اندوتلیوم می‌چسبند، سپس از اندوتلیوم مهاجرت عرضی می‌کنند، غشای پایه را سوراخ کرده و به سمت جاذب‌های شیمیایی آزاد شده از منبع آسیب، مهاجرت می‌کنند. در هر مرحله از این فرآیند، مولکول‌های مختلفی نقش غالب را دارند. سلکتین‌ها در غلظت، کموکاین‌ها (معمولاً متصل به پروتئوگلیکان‌ها) در فعال کردن نوتروفیل‌ها به منظور افزایش تمایل به اینتگرین‌ها، اینتگرین‌ها در اتصال محکم، و PECAM-1 (CD31) در مهاجرت عرضی. ICAM-1، مولکول چسبندگی بین سلولی نوع ۱. PECAM-1 (CD31)، مولکول چسبندگی پلاکت سلول اندوتلیال نوع ۱، TNF، فاکتور نکروز توموری.

ولی میل ترکیبی کمی دارند. برای فعال شدن اینتگرین‌ها کموکاین‌ها باید ترشح شوند.

کموکاین‌ها سایتوکاین‌های جاذب شیمیایی هستند که توسط سلول‌های متعدد در محل التهاب تولید می‌شوند و به گلیکوپروتئین‌های سلول اندوتلیال متصل می‌شوند. وقتی گلبول‌های سفید در حال غلظت با این کموکاین‌ها مواجه شوند، فعال شده و اینتگرین سطح آنها تغییر ساختاری پیدا می‌کند و دارای میل ترکیبی بالا می‌شود. سایتوکاین‌های مثل IL-1 و TNF نیز سلول‌های اندوتلیال را فعال می‌کنند تا لیگاند‌های خود را افزایش دهند.

خود بروز می‌دهند و لیگاند‌های E سلکتین و P سلکتین را بیان می‌کنند که بر روی مکمل‌های خود روی اندوتلیوم وصل می‌شوند. تعاملات فوق در ابتدا ضعیف است و گلبول سفید مدام جدا شده و می‌چسبد که به این حالت **غلظت (Rolling)** گویند.

(B) اینتگرین‌ها باعث چسبندگی محکم گلبول‌های سفید به اندوتلیوم می‌شوند. اینتگرین‌ها گلیکوپروتئین‌های دو زنجیره‌ای عرض غشایی هستند که واسطه چسبندگی گلبول‌های سفید به اندوتلیوم و چسبندگی انواع سلول‌ها به ماتریکس خارج سلولی هستند.

نکته: اینتگرین‌ها روی گلبول‌های سفید طبیعی بیان می‌شوند

فرمیل متیونین

۲ - کموکاین‌ها

۳ - اجزاء کمپلمان خصوصاً C5a

۴ - فرآورده‌های مسیر لیپواکسیژناز مثل لکوترین B4 (LTB4)

این جاذب‌های شیمیایی توسط میکروب‌ها و سلول‌های میزبان در پاسخ به آسیب ایجاد می‌شوند.

نکته بسیار مهم: مواد کموتاکتیک از طریق اتصال به گیرنده جفت شده با پروتئین G (دارای ۷ ناحیه عرض غشایی) عمل خود را انجام می‌دهند.

عوامل فوق باعث فعالسازی پیام‌رسان‌ها می‌شوند و باعث پلی‌مریزاسیون اکتین و افزایش اکتین در لبه سلول و قرارگیری رشته‌های میوزین در عقب سلول می‌شوند. بنابراین گلبول‌های سفید با گسترش پاهای رشته‌ای (فیلوپودیا) حرکت می‌کنند. ماهیت ارتشاح لکوسیتی براساس زمان واکنش و نوع محرک متغیر است.

نوتروفیل‌ها در ۶ تا ۲۴ ساعت اول غالبند و سپس ظرف ۱ تا ۲ روز ماکروفاژهای مشتق از مونوسیت‌ها جایگزین می‌شوند. نوتروفیل‌ها به دلایل زیر سریع‌تر پاسخ می‌دهند.

- ۱ - تعداد بیشتری در خون دارند.
- ۲ - سریع‌تر به کموکاین‌ها پاسخ می‌دهند.
- ۳ - با اتصال محکم‌تری به مولکول‌های چسبندگی می‌چسبند.

نکته مهم: نیمه عمر نوتروفیل ۱ تا ۲ روز است ولی ماکروفاژها عمر طولانی‌تری دارند و در واکنش مزمن غالب هستند.

نکته مهم: برخی موارد استثناء هستند که عبارتند از:

- ۱ - در عفونت سودومونا، نوتروفیل‌ها تا چندین روز غالب هستند.
- ۲ - در عفونت ویروسی، لنفوسیت‌ها اولین سلول‌ها هستند.
- ۳ - در واکنش‌های ازدیاد حساسیت فعال شده لنفوسیت‌ها، ماکروفاژها و پلاسماسل‌ها غلبه دارند.
- ۴ - در واکنش آلرژیک اتوزینوفیل‌ها غلبه دارند.

نکته مهم: عواملی که TNF (عامل اصلی فراخوانی گلبول‌های سفید) را مهار کنند جزء موفق‌ترین درمان‌های بیماری التهابی مزمن هستند.

نکته: آنتاگونیست‌های اینتگرین‌های لکوسیتی نیز برای درمان التهاب مزمن بکار می‌روند ولی اثر کمتری در کنترل التهاب دارند.

لیگاند‌های روی سلول‌های اندوتلیال عبارتند از:

۱ - مولکول چسبندگی بین سلولی ICAM-1 که به اینتگرین LFA-1 (CD11aCD18) و آنتی‌ژن ماکروفاژی (CD11bCD18) (Mac-1) متصل می‌گردد.

۲ - مولکول چسبندگی سلولی عروقی (VCAM-1) که به یک اینتگرین به نام آنتی‌ژن بسیار تأخیری (VLA-4) متصل می‌شود.

نهایتاً اتصال گلبول‌های سفید به اندوتلیوم محکم می‌شود و گلبول‌های سفید از غلتیدن دست برمی‌دارند و همچنین اتصال اینتگرین‌ها با لیگاند‌های آنها باعث ارسال سیگنال‌هایی می‌شود که تغییرات در اسکلت سلولی گلبول سفید ایجاد کرده و باعث توقف و اتصال محکم آنها می‌شود.

نکته مهم: نقایص ژنتیکی در مولکول‌های چسبندگی لکوسیتی باعث عفونت‌های راجعه ناشی از اختلال در چسبندگی گلبول سفید و نقص در التهاب می‌شود.

مهاجرت گلبول‌های سفید از درون اندوتلیوم

پس از ثابت‌شدن گلبول‌های سفید روی اندوتلیوم، از طریق فشرده کردن خود بین سلول‌ها در اتصالات بین سلولی از دیواره رگ عبور می‌کنند که این خروج گلبول‌های سفید از عروق **مهاجرت عرضی (transmigration)** نام دارد.

نکته مهم: محل اصلی مهاجرت عرضی، ونول‌های پس از موریگی است.

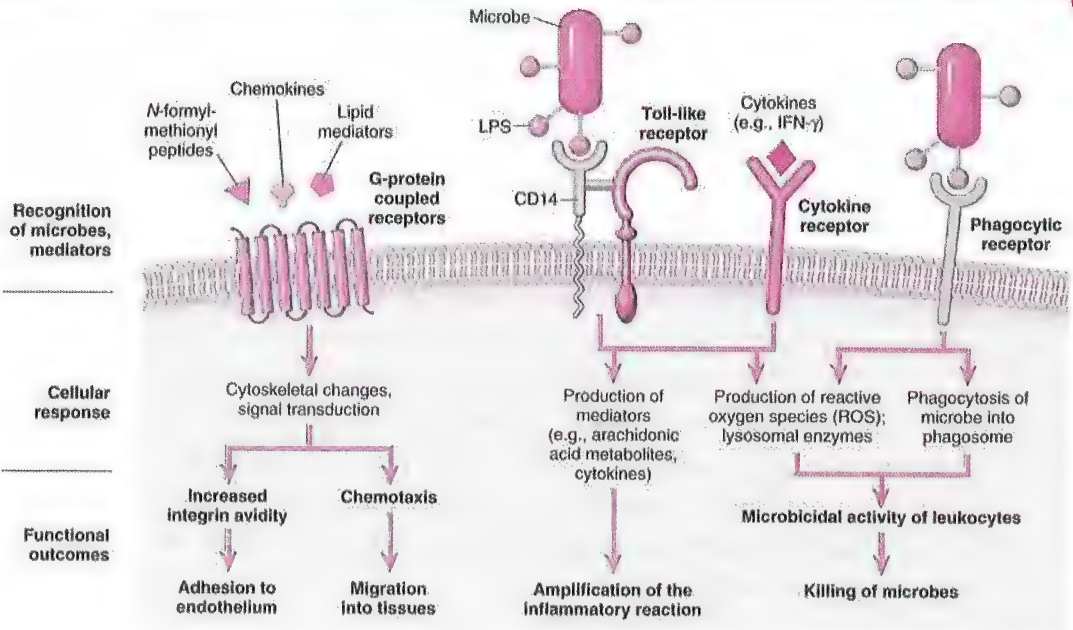
حرکت گلبول‌های سفید به کمک مولکول‌های زیر از عرض اندوتلیوم انجام می‌شود:

- ۱ - کموکاین‌ها
- ۲ - مولکول چسبندگی سلول اندوتلیال - پلاکتی (PECAM-1) (یا CD31) که یک مولکول ایمونوگلوبین است و روی گلبول‌های سفید و اندوتلیال بیان می‌شود. گلبول‌های سفید پس از عبور از اندوتلیوم غشاء پایه را با ترشح کلاژناز سوراخ می‌کنند و وارد بافت خارج عروقی می‌شوند.
- نکته مهم:** در هنگام مهاجرت عرضی، جدار رگ‌ها آسیب نمی‌بینند.

کموتاکسی گلبول‌های سفید

کموتاکسی یعنی حرکت در جهت گرادیان شیمیایی گلبول‌های سفید به سمت آسیب. عوامل کموتاکتیک عبارتند از:

۱ - فرآورده‌های باکتریایی مثل پپتیدهای دارای انتهای



شکل ۳-۳. فعال‌سازی گلبول‌های سفید. انواع مختلف گیرنده‌های سطحی لکوسیت، محرک‌های مختلف را شناسایی می‌کنند. گیرنده‌ها پس از تحریک شدن پاسخ‌هایی را آغاز می‌کنند که باعث عملکرد گلبول‌های سفید می‌شوند. فقط بعضی از گیرنده‌ها در شکل نشان داده شده‌اند (برای جزئیات بیشتر به متن مراجعه نمایید). LPS ابتدا به یک پروتئین در گردش متصل شونده به LPS اتصال می‌یابد (در شکل نشان داده نشده است). $\text{IFN-}\gamma$ اینترفرون- γ ، LPS لیپوپلی‌ساکارید.

آمین هستند. بنابراین گیرنده‌های مانوز فقط میکروب‌ها را شناسایی می‌کنند.

گیرنده‌های جاروبگر به ذرات LDL و همچنین به میکروب‌ها متصل و آنها را بلع می‌کنند.

اپسونین‌های اصلی عبارتند از: IgG و C3b و لکتین‌های پلاسمایی خاص مثل لکتین متصل به مانوز که کارایی فاگوسیتوز را تشدید می‌کنند.

(B) دربرگیری (Engulfment) پس از اینکه ذره‌ای به گیرنده فاگوسیت متصل شد، زوایدی از سیتوپلاسم (پاهای کاذب) اطراف آن را می‌گیرد و یک وزیکول سیتوزولی (فاگوزوم) را می‌سازد. فاگوزوم به لیزوزوم متصل می‌شود و فاگولیزوزوم تشکیل می‌شود.

(C) تخریب داخل سلولی میکروب‌ها و بقایای سلولی. کشتن میکروب‌ها توسط گونه‌های واکنشی اکسیژن (ROS) و گونه‌های واکنشی نیتروژن (مشتق از NO) و آنزیم‌های لیزوزومی رخ می‌دهد.

فاگوسیتوز و پاکسازی عوامل آسیب‌رسان

پس از فراخوانی نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها به محل آسیب باید فعال شوند و پاسخ نشان دهند. پاسخ به دو صورت است: (۱) فاگوسیتوز (۲) گشتن داخل سلولی.

فاگوسیتوز

فاگوسیتوز سه مرحله دارد:

- شناسایی و اتصال به ذره مورد نظر
 - دربرگرفتن ذره و تشکیل واکوئل فاگوسیتیک
 - کشتن و تجزیه ماده بلع شده
- (A) شناسایی توسط گیرنده مانوز، گیرنده‌های جاروبگر و اپسونین‌ها صورت می‌گیرد.

گیرنده مانوز ماکروفاژی یک لکتین است که به مانوز انتهایی و فوکوز گلیکوپروتئین‌ها و گلیکولیپیدها متصل می‌شود. این قندها مخصوص دیواره سلولی باکتری هستند. در حالی که سلول‌های پستانداران دارای اسید سیالیک یا آن‌استیل گالاکتوز

رگ می‌شود.

۳- آنزیم‌های گرانولی و سایر پروتئین‌ها.

نوتروفیل‌ها و مونوسیت حاوی گرانول‌های پر از آنزیم و مواد ضد میکروبی هستند. این گرانول‌ها به صورت فعال ترشح می‌شوند.

نوتروفیل‌ها دو نوع اصلی گرانول دارند.

(A) گرانول‌های کوچکتر اختصاصی (یا ثانویه) محتوی لیزوزیم، کلاژناز، ژلاتیناز، لاکتوفرین، فعال کننده پلاسمینوژن، هیستامیناز و آلکالین فسفاتاز هستند.

(B) گرانول‌های بزرگتر آزروفیل (یا اولیه) حاوی میلوپراکسیداز، دیفنسین، اسید هیدرولازها و پروتئین‌های خنثی (الاستاز، کاتپسین G، کلاژناز غیراختصاصی و پروتئیناز-۳) هستند.

عملکرد آنزیم‌های گرانولی مختلف است:

- پروتئازهای اسیدی: باکتری‌ها را تجزیه می‌کنند.

- پروتئازهای خنثی: کلاژن و غشاء پایه و فیبرین و الاستین و غضروف را تجزیه می‌کنند.

- الاستاز نوتروفیلی: باعث تخریب عوامل ویروالانس باکتری‌ها می‌شود.

نکته مهم: ماکروفاژها حاوی هیدرولازهای اسیدی، کلاژناز، الاستاز، فسفولیپاز و فعال کننده پلاسمینوژن هستند.

نکته مهم: پروتئازها در حالت طبیعی توسط آنتی‌پروتئاز موجود در سرم و مایعات بافتی کنترل می‌شوند. سر دسته این مواد، آلفا یک آنتی‌تریپسین است که مهارکننده الاستاز نوتروفیل است. کمبود این مهارکننده در بیماران مبتلا به کمبود آلفا یک آنتی‌تریپسین دیده می‌شود.

تله‌های خارج سلولی نوتروفیلی

تله‌های خارج سلولی نوتروفیلی (NET) شبکه رشته‌ای خارج سلولی هستند که مواد ضد میکروبی را در محل عفونت متمرکز می‌کنند و با به دام انداختن میکروب‌ها در لابه‌لای رشته‌ها از پراکندگی آنها جلوگیری می‌کنند. تله‌های خارج سلولی نوتروفیل شبکه چسبنده‌ای از کروماتین هسته‌ای هستند که به پروتئین‌های گرانولی نظیر پپتیدها و آنزیم‌های ضد میکروبی متصل و آنها را تغلیظ می‌کنند. در فرآیند تشکیل NET هسته نوتروفیل از بین رفته و باعث مرگ سلول می‌شود که گاهی Netosis نام دارد. NETها در جریان سپسیس در خون یافت می‌شود. NETها در پاسخ به عوامل عفونی مثل باکتری‌ها و یا

۱- گونه‌های واکنش دهنده اکسیژن (ROS) در اثر فعالیت

فاگوسیت اکسیداز (NADPH اکسیداز) تولید می‌شوند که این آنزیم NADPH را اکسید می‌کند و اکسیژن را به سوپراکسید O_2^- احیا می‌کند. این واکنش در نوتروفیل‌ها انفجار تنفسی نام دارد. فاگوسیت اکسیداز یک کمپلکس آنزیمی از ۷ پروتئین است. ROS در داخل فاگولیزوزوم ساخته می‌شود و بدون آسیب رساندن به سلول بر روی ذرات بلعیده اثر می‌گذارد. سپس O_2^- به H_2O_2 تبدیل می‌شود. H_2O_2 به تنهایی کارآمد نیست. بنابراین توسط گرانول‌های آزروفیل نوتروفیل‌ها (حاوی میلوپراکسیداز MPO) در حضور CL^- به H_2O_2 به هیپوکلریت تبدیل می‌گردد (OCL_2^-).

هیپوکلریت یک عامل ضد میکروبی قوی است که با هالوژناسیون یا پراکسیداسیون لیپیدها، میکروب‌ها را از بین می‌برد.

نکته مهم: سیستم H_2O_2 - میلوپراکسیداز - هالید کارآمدترین سیستم از بین برنده باکتری در نوتروفیل است. H_2O_2 به رادیکال هیدروکسیل (OH^\bullet) نیز تبدیل می‌شود که عامل تخریبی قدرتمندی است.

نکته مهم: کمبود ارثی میلوپراکسیداز افزایش اندکی در ابتلا به استعداد عفونت ایجاد می‌کند.

سرم، مایعات بافتی و سلول‌های بدن مکانیسم آنتی‌اکسیدان دارند که در مقابل رادیکال‌های آزاد اکسیژن از آنها محافظت می‌کنند که عبارتند از:

- سوپراکسید دیسموتاز

- کاتالاز که H_2O_2 را غیرفعال می‌کند

- گلووتاتیون پراکسیداز که H_2O_2 را غیرفعال می‌کند.

۲- اکسید نیتریک (NO) یک گاز محلول است که از آرژنین تحت تأثیر آنزیم نیتریک اکسید سنتتاز (NOS) ساخته می‌شود. NOS سه فرم دارد:

اندوتلیال (eNOS)، نورتال (nNOS) و قابل القا (iNOS) eNOS و nNOS به مقدار کم و به طور مداوم بیان می‌شوند و تون عروقی را حفظ می‌کنند.

iNOS فقط در واکنش‌های دفاعی توسط ماکروفاژها تولید می‌شود و NO تولید می‌کنند.

در ماکروفاژها NO با سوپراکسید (O_2^-) واکنش می‌دهد تا رادیکال شدیداً فعال پراکسی‌نیتريت ($ONOO^\bullet$) تولید کند.

NO علاوه بر خاصیت میکروب‌کشی، توسط سلول‌های اندوتلیال تولید و باعث شل شدن عضلات صاف عروقی و اتساع

عوامل التهابی مثل سایتوکاین‌ها و کمپلمان تولید می‌شوند.
نکته مهم: ممکن است کروماتین هسته‌ای در NETها منشأ آنتی‌ژن‌های هسته‌ای باشد که در بیماری خودایمنی مثل لوپوس یافت می‌شوند.

آسیب بافتی به واسطه گلبول‌های سفید

گلبول‌های سفید در شرایط مختلف باعث آسیب سلول‌های طبیعی می‌شوند.

۱ - به عنوان بخشی از واکنش دفاعی طبیعی در برابر میکروب‌ها باعث آسیب بافت‌های مجاور می‌شوند. در برخی عفونت‌ها مثل سل و بیماری‌های ویروسی مثل هپاتیت پاسخ میزبان اهمیت زیادی دارد.

۲ - هنگامی که پاسخ التهابی به شکل نامتناسبی میزبان را هدف قرار می‌دهد مثلاً در بیماری خودایمنی

۳ - وقتی میزبان واکنش بیش از حد نشان می‌دهد مثلاً در آسم و واکنش دارویی

آسیب‌رسانی گلبول‌های سفید به واسطه آزاد شدن محتویات گرانولی یا بلع کمپلکس‌های ایمنی است.

سایر پاسخ‌های گلبول‌های سفید فعال شده

۱ - تولید سایتوکاین‌های التهابی و ضد التهابی

۲ - تولید فاکتورهای رشد که باعث تکثیر اندوتلیال و فیبروبلاست‌ها و تولید کلاژن می‌شوند که این کار توسط ماکروفاژها انجام می‌شود.

نکته مهم: برخی لنفوسیت‌های T که جزء ایمنی تطابقی هستند در التهاب حاد نیز نقش دارند که مهم‌ترین آنها IL-17 تولید می‌کنند و سلول TH17 نام دارند.

در غیاب پاسخ‌های TH17 افراد مستعد ابتلا به عفونت‌های قارچی و باکتریایی و آبسه‌های پوستی می‌شوند. این آبسه‌ها آبسه سرد نام دارند زیرا فاقد گرمی و قرمزی هستند.

نکته مهم: ماکروفاژها نقش اصلی در التهاب مزمن و ترمیم بافت دارند.

خاتمه التهاب حاد

واسطه‌های التهابی نیمه عمر کوتاهی دارند. نوتروفیل‌ها نیز ظرف ۱ تا ۲ روز می‌میرند. همچنین خود التهاب باعث فعال شدن مکانیسم‌های خاتمه دهنده می‌شود که عبارتند از:

۱ - تغییر در نوع متابولیت‌های اسید آراشیدونیک به سمت

لیوکوسین‌های ضد التهابی

۲ - آزاد کردن سیتوکین‌های ضد التهابی مثل $TGF-\beta$ و IL-10 از ماکروفاژها

۳ - ایمپالس‌های کولینرژیک که تولید TNF از ماکروفاژها را مهار می‌کنند.

واسطه‌های التهاب

واسطه‌ها به صورت موضعی در محل التهاب تولید می‌شوند و یا از پیش‌سازهای غیرفعال در گردش خون حاصل می‌شوند:

۱ - واسطه‌های مشتق از سلول یا سریعاً از گرانول‌های داخل سلولی (مثل آمین‌ها) آزاد می‌شوند یا در پاسخ به محرک‌ها در همان زمان ساخته می‌شوند (مثل پروستاگلندین، لکوترین، سایتوکاین). سلول‌های اصلی که واسطه‌های التهاب حاد را تولید می‌کنند، ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و ماست‌سل‌ها هستند ولی پلاکت‌ها و نوتروفیل و اندوتلیوم و سلول‌های اپی‌تلیال نیز می‌تواند این مواد را تولید کنند.

۲ - واسطه‌های مشتق از پلازما (مثل کمپلمان) به صورت پیش‌ساز غیرفعال در گردش خون حضور دارند که به دنبال پروتئولیز فعال می‌شوند. این واسطه‌ها در کبد ساخته می‌شوند.

نکته: واسطه‌های فعال فقط در حضور عوامل آسیب‌رسان مثل محصولات باکتریایی و مواد نکروتیک ساخته می‌شوند. اغلب واسطه‌ها عمر کوتاهی دارند و سریعاً از بین می‌روند.

یک واسطه می‌تواند سایر واسطه‌ها را تحریک کند. مثلاً کمپلمان‌ها هیستامین را تحریک کرده و TNF با اثر روی سلول‌های اندوتلیوم باعث تولید اینترلوکین ۱ و بسیاری از کموکاین‌ها می‌شود.

آمین‌های وازواکتیو: هیستامین و سروتونین

آثار مهم روی عروق خونی دارند. این دو ماده اولین واسطه‌هایی هستند که در التهاب آزاد می‌شوند. غنی‌ترین منبع هیستامین ماست‌سل‌ها هستند که در بافت همبند قرار دارند. البته در بازوفیل‌ها و پلاکت‌ها نیز ماست‌سل یافت می‌شود. هیستامین در گرانول‌های ماست‌سل ذخیره و در طی دگرانولاسیون آزاد می‌گردد. محرک‌های آزاد شدن آن عبارتند از:

۱ - آسیب فیزیکی مثل تروما، سرما و گرما
 ۲ - اتصال آنتی‌بادی به ماست‌سل‌ها که مسؤول واکنش‌های ازدیاد حساسیت فوری است.

۳ - محصولات کمپلمان که آنافیلاتوکسین (C3a و C5a)

جدول ۵-۳. اعمال واسطه‌های اصلی التهاب

واسطه	منبع	عملکرد
هیستامین	ماست سل‌ها، بازوفیل‌ها، پلاکت‌ها	اتساع عروق، افزایش نفوذپذیری عروق، فعال‌سازی اندوتلیوم
پروستاگلاندین‌ها	ماست سل‌ها، گلبول‌های سفید	اتساع عروق، درد، تب
لکوترین‌ها	ماست سل‌ها، گلبول‌های سفید	افزایش نفوذپذیری عروق، کموتاکسی، چسبندگی و فعال‌شدن گلبول‌های سفید
سایتوکاین‌ها (TNF، IL-1 و IL-6)	ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال، ماست سل‌ها	موضوعی: فعال‌سازی اندوتلیوم (بیان مولکول‌های چسبندگی) سیستمیک: تب، اختلالات متابولیک، افت فشارخون (شوک)
کموکاین‌ها	گلبول‌های سفید، ماکروفاژهای فعال	کموتاکسی، فعال‌سازی گلبول‌های سفید
فاکتور فعال‌کننده پلاکتی	گلبول‌های سفید، ماست سل‌ها	اتساع عروق، افزایش نفوذپذیری عروق، چسبندگی گلبول سفید، کموتاکسی، دگرانولاسیون، انفجار اکسیداتیو
کمپلمان	پلازما (تولید شده در کبد)	کموتاکسی و فعال‌سازی گلبول سفید، کشتن مستقیم هدف (کمپلکس حمله به غشاء)، اتساع عروقی (تحریک ماست سل)
کینین‌ها	پلازما (تولید شده در کبد)	افزایش نفوذپذیری عروقی، انقباض عضلات صاف، اتساع عروقی، درد

نام دارند. سروتونین نوروترانسمیتر اصلی دستگاه گوارش است و منقبض کننده عروق است.

۴ - نوروپپتید P و سیتوکاین‌های IL-1 و IL-8

این مواد به گیرنده‌های روی ماست سل‌ها متصل و مسیرهای پیام‌رسانی را تحریک می‌کنند که باعث القاء دگرانولاسیون می‌شود.

هیستامین: باعث اتساع آرتریول‌ها شده و نفوذپذیری ونول‌ها را افزایش می‌دهد.

هیستامین واسطه اصلی مرحله گذرا در افزایش نفوذپذیری عروقی است و باعث فواصل بین اندوتلیال می‌گردد. اثر وازواکتیو آن از طریق اتصال به گیرنده H_1 روی اندوتلیال است. همچنین هیستامین باعث انقباض عضله صاف می‌شود.

نکته مهم: داروهای آنتی‌هیستامین که در آلرژی‌ها استفاده می‌شوند مهار کننده گیرنده H_1 هستند.

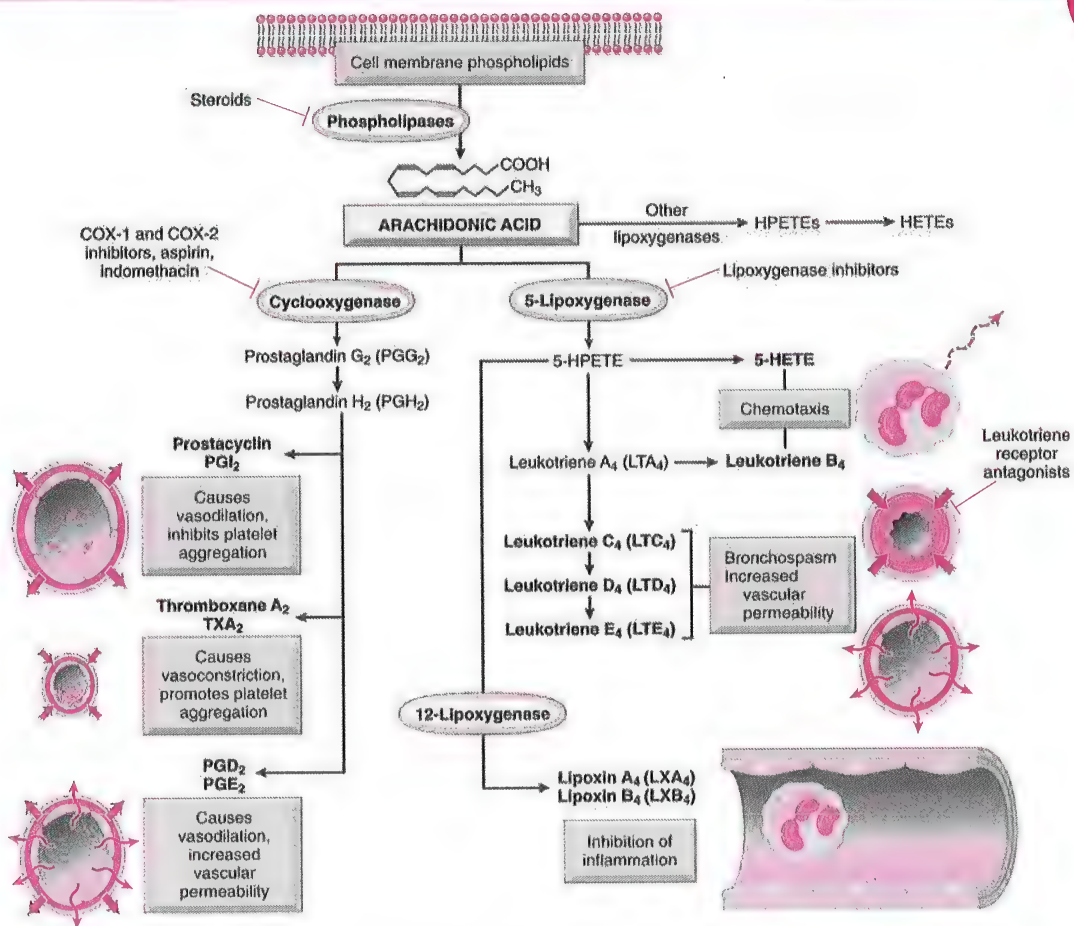
سروتونین (۵ هیدروکسی تریپتامین) یک وازواکتیو از پیش ساخته است که در پلاکت‌ها و سلول‌های نورواندوکرین (مثلاً دستگاه گوارش و ماست سل‌های چوندگان) حضور دارد.

متابولیت‌های اسید آراشیدونیک

واسطه‌های لیپیدی از اسید آراشیدونیک موجود در فسفولیپیدهای غشایی حامل می‌شوند. اسید آراشیدونیک یک اسید چرب غیراشباع چندانگانه ۲۰ کربنی است که از رژیم غذایی و یا از تبدیل اسید لینولئیک حاصل می‌شود. قسمت عمده اسید آراشیدونیک سلولی استریفیه است و جزء فسفولیپیدهای غشاء است. محرک‌های شیمیایی و مکانیکی و فیزیکی یا $C5a$ با فعال کردن فسفولیپاز A_2 باعث آزادسازی اسید آراشیدونیک از غشاء می‌شوند. این ماده پس از آزادشدن از غشاء به سرعت به واسطه‌های بیواکتیو تبدیل می‌شود که ایکوزانوئید نام دارند (۲۰ کربنی).

دو آنزیم اصلی در این مسیرها دخالت دارند:

۱ - سیکلواکسیژنازها که پروستاگلندین می‌سازند.



شکل ۳-۴. تولید متابولیت‌های AA و نقش آنها در التهاب. آنتاگونیست‌های آنزیم‌ها و گیرنده‌های مختلف که کاربرد بالینی دارند با رنگ قرمز نشان داده شده‌اند. از آنجا که آنتاگونیست‌های گیرنده لکوترین تمام اعمال لکوترین‌ها را مهار می‌کنند، در بالین از آنها برای درمان آسم استفاده می‌شود که در تصویر نشان داده شده است. COX-1 و COX-2، سیکلواکسیژناز ۱ و ۲، HETE، هیدروکسی ایکوزاتتراونئیک اسید، HPETE، هیدروپراکسی ایکوزاتتراونئیک اسید

۲ - لیپواکسیژنازها که لیپوکسین و لکوترین می‌سازند. ایکوزانوئیدها به گیرنده جفت شوند به پروتئین G متصل و واسطه التهاب می‌گردند.

۲ - آنزیم COX-2 توسط التهاب القا می‌شود ولی در اکثر بافت‌های طبیعی وجود ندارد یا مقدار آن کم است.

مهم‌ترین پروستاگلندین‌های التهاب عبارتند از: PGE_2 ، PGI_2 و $PGF_{2\alpha}$ (پروستاگلین‌ها) و TXA_2 (ترومبوکسان A_2).

PGD_2 - پروستاگلندین اصلی ماست‌سل‌ها است و سبب اتساع عروقی و افزایش نفوذپذیری ونول می‌شود. همچنین PGD_2 جاذب نوتروفیل‌ها است.

۲ - لیپواکسیژنازها که لیپوکسین و لکوترین می‌سازند. ایکوزانوئیدها به گیرنده جفت شوند به پروتئین G متصل و واسطه التهاب می‌گردند.

پروستاگلندین‌ها

توسط ماست‌سل‌ها، ماکروفاژها و اندوتلیوم ساخته می‌شوند و در واکنش‌های عروقی و سیستمیک التهاب دخالت دارند. آنها توسط آنزیم‌های سیکلواکسیژناز نوع ۱ و ۲ ساخته می‌شوند.

۱ - آنزیم COX-1 در پاسخ به محرک التهابی تولید می‌شود و در اغلب بافت‌ها وجود دارد و دارای عملکردهای

نکته مهم: آسپرین این عمل را به صورت برگشتناپذیر انجام می‌دهد.

مهارکننده‌های انتخابی COX-2 گروه جدیدتری هستند که COX-2 را ۲۰۰ برابر قویتر از COX-1 مهار می‌کنند. از آنجا که COX-1 هم در التهاب و هم در عملکردهای فیزیولوژیک طبیعی مثل محافظت از سلول‌های اپی‌تلیال معده نقش دارند، ولی COX-2 فقط در التهاب نقش دارند، بنابراین مهارکننده‌های COX-2 باید تنها اثر ضد التهابی داشته باشند بدون اینکه ایجاد زخم معده کنند. اما در عمل این طور نیست زیرا COX-2 هم نقش‌هایی در هموستاز طبیعی بدن دارد. بنابراین مهارکننده‌های COX-2 نیز خطر حوادث قلبی عروقی و مغزی را افزایش می‌دهند، چرا که تولید PGE_2 را مختل می‌کنند ولی دخالتی در تولید ترومبوکسان A_2 ندارند. بنابراین به تشکیل لخته کمک می‌کنند.

۲ - مهارکننده‌های لیپوکسیژناز: عواملی که لکوترین را مهار می‌کنند مثل زیلوتن در آسم مؤثرند.

۳ - کورتیکواستروئیدها، رونویسی ژن‌های COX-2 و فسفولیپاز A_2 و سیتوکین‌های التهابی مثل IL-1 و TNF و iNOS را کاهش می‌دهند.

۴ - آنتاگونیست‌های لکوترین مثل مونتولوکاست در درمان آسم مؤثرند.

سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها

پروتئین‌هایی هستند که از انواع سلول‌ها (لنفوسیت‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک و اندوتلیال و اپی‌تلیال و بافت همبند) ترشح می‌شوند و پاسخ‌های التهابی را واسطه‌گری می‌کنند.

نکته مهم: فاکتورهای رشد جزء سایتوکاین‌ها نیستند.

TNF و اینترلوکین-۱

باعث القای چسبندگی گلبول‌های سفید به اندوتلیوم و مهاجرت آنها از جدار رگ‌ها می‌شوند.

عمدتاً توسط ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک تولید می‌شوند: TNF توسط لنفوسیت‌های T و ماست‌سل‌ها نیز تولید می‌شود.

IL-1 توسط اپی‌تلیوم نیز ترشح می‌شود.

انواع محرک‌های خارجی مثل میکروب‌ها و اجسام خارجی باعث تحریک تولید آنها می‌شوند.

تولید هر دو توسط سیگنال‌هایی از TLRها و حسگرهای

- پلاکت‌ها حاوی آنزیم ترومبوکسان سنتتاز هستند که مسئول تولید TXA_2 است که یک عامل قوی تجمع پلاکتی و انقباض عروقی است و به لخته‌شدن کمک می‌کند.

- اندوتلیوم عروقی حاوی پروستاگلین سنتتاز است که مسئول تشکیل پروستاگلین (PGI₂) و $PGF_2\alpha$ است. پروستاگلین متسع کننده عروق و مهارکننده تجمع پلاکتی است و مانع تشکیل لخته می‌شود.

- پروستاگلندین‌ها علاوه بر آثار موضعی در تولید تب و درد نقش دارند که مهم‌ترین آنها PGE_2 است.

لکوترین‌ها

در گلبول‌های سفید و ماست‌سل‌ها توسط لیپوکسیژناز ساخته می‌شوند و در واکنش عروقی و عضله صاف و فراخوان گلبول‌های سفید نقش دارند.

تولید لکوترین‌ها چند مرحله است ابتدا لکوترین A_4 (LTA_4) تولید می‌شود که سپس به LTB_4 و LTC_4 را می‌سازد.

LTB_4 - در نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها ساخته می‌شود و عامل قوی کموتاکسی و فعال کننده نوتروفیل است که سبب تجمع و چسبندگی سلول‌ها به اندوتلیوم، تولید ROS و آزادسازی لیزوزوم می‌شود.

LTC_4 و ماست‌سل‌هایش (LTD_4 و LTE_4) در ماست‌سل‌ها تولید و باعث انقباض عروقی شدید و برونکواسپاسم (در آسم) و افزایش نفوذپذیری عروقی می‌شوند.

لیپوکسین‌ها

برخلاف پروستاگلندین‌ها و لکوترین‌ها، لیپوکسین‌ها التهاب را سرکوب می‌کنند و از کموتاکسی نوتروفیلی و چسبندگی اندوتلیال جلوگیری می‌کنند. برای تشکیل لیپوکسین‌ها دو نوع سلول لازم است: (۱) ابتدا نوتروفیل‌ها ترکیبات بینابینی را می‌سازند و (۲) این مواد توسط پلاکت‌ها تبدیل به لیپوکسین می‌شوند.

مهارکننده‌های دارویی پروستاگلندین و لکوترین‌ها

۱ - مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز شامل آسپرین و NSAIDها مثل ایبوپروفن: این مواد هم COX-1 و هم COX-2 را مهار می‌کنند و بنابراین تولید همه پروستاگلندین‌ها را متوقف کرده و برای درمان درد و تب مفید هستند.

جدول ۶-۳. اعمال اصلی متابولیت‌های اسید آراشیدونیک در التهاب

عمل	ایکوزانوتید
اتساع عروقی	پروستاگلاندین‌های PGI_2 (پروستاگلاندین، PGE_1 ، PGE_2 ، PGD_2)
تنگی عروقی	ترومبوکسان A_2 ، لکوترین‌های E_4 ، D_4 ، C_4
افزایش نفوذپذیری عروقی	لکوترین‌های E_4 ، D_4 ، C_4
کموکاتسی، چسبندگی لکوسیتی	لکوترین B_4
انقباض عضله صاف	پروستاگلاندین‌های PGE_4 ، PGC_4 و PGD_4

شامل آرتریت روماتوئید، پسوریازیس و التهاب روده بسیار مؤثرند، ولی عارضه آنها افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های مایکوباکتریایی است (به دلیل کاهش قدرت ماکروفاژها در کشتن داخل سلولی). البته آنتاگونیست‌های IL-1 به اندازه آنتاگونیست‌های TNF مؤثر نیستند.

کموکاین‌ها

پروتئین‌های کوچک (۱۰-۸ کیلوالتون) هستند که نقش جاذب شیمیایی را برای گلبول‌های سفید دارند، حدود ۴۰ نوع کموکاین و ۲۰ نوع گیرنده کموکاین وجود دارد. کموکاین‌ها براساس قرارگیری اسید آمینه سیستئین (C) به ۴ دسته تقسیم می‌شوند.

۱ - کموکاین C-X-C: یعنی یک اسید آمینه بین دو سیستئین ابتدایی قرار دارد. IL-8 سر دسته آنهاست که توسط ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال ترشح شده و باعث فعال شدن و کموکاتسی نوتروفیل‌ها می‌شود. مهم‌ترین القاکننده تولید آن، محصولات میکروبی و IL-1 و TNF هستند.

۲ - کموکاین C-C: یعنی دو سیستئین ابتدایی در کنار هم هستند. شامل پروتئین جاذب مونوسیت (CCL_2 و MCP-1)، ائوتاکسین ($CCL11$) و پروتئین التهابی ماکروفاژی ($CCL3$) و $MIP1\alpha$ هستند.

این مولکول‌ها جاذب مونوسیت‌ها، ائوزینوفیل‌ها و بازوفیل‌ها و لنفوسیت‌ها هستند.

نکته مهم: ائوتاکسین برای ائوزینوفیل‌ها انتخابی است.

۳ - کموکاین‌های C فاقد اولین و سومین سیستئین از ۴ سیستئین حفظ شده هستند.

شامل لنفوتاکتین و XCL-1 هستند که برای لنفوسیت‌ها اختصاصی هستند.

۴ - کموکاین‌های CX3C: یعنی سه اسید آمینه بین دو سیستئین ابتدایی قرار دارد. عضو اصلی آن فراکتالکین ($CX3CL1$) است. این ماده دو شکل دارد.

(الف) شکل متصل به سطح سلول که توسط سایتوکاین‌های التهابی روی اندوتلیوم القا می‌شود و سبب چسبندگی مونوسیت‌ها و سلول T می‌گردد.

(ب) شکل محلول که از پروتئولیز پروتئین‌های متصل به غشاء حاصل می‌شود و جاذب شیمیایی قوی است.

همه کموکاین‌ها فعالیت خود را از طریق گیرنده جفت شده با

میکروبی القا می‌شود.

مهم‌ترین اعمال آنها عبارتند از:

(A) فعال‌سازی اندوتلیوم: تأثیر هر دو ماده روی اندوتلیوم باعث فعال‌سازی اندوتلیال می‌شود.

تأثیر آنها روی اندوتلیوم عبارتند از:

۱ - افزایش بیان مولکول‌های چسبندگی مثل سلکتین E و P و لیگاند‌هایی برای اینتگرین‌ها
۲ - افزایش تولید واسطه‌های دیگر مثل سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها

۳ - افزایش فعالیت پیش‌انقباضی اندوتلیوم

(B) فعال‌سازی گلبول‌های سفید و سایر سلول‌ها

- TNF پاسخ نوتروفیل‌ها به اندوتوکسین باکتری‌ها و فعالیت میکروب‌کشی ماکروفاژها را تحریک می‌کند.

- IL-1 فیبروبلاست‌ها را تحریک به تولید کلاژن می‌کند و تکثیر سلول‌های سینه‌ویال و مزانشیمال را تحریک می‌کند.

- IL-1 همراه با IL-6 باعث القا سلول‌های T یاریگر CD4 به نام TH17 می‌شوند.

(C) پاسخ فاز حاد سیستمیک، باعث ایجاد تب می‌شوند. همچنین در پاتوژن سندرم التهابی سیستمیک (SIRS) نقش دارند.

(D) بالابردن کاتابولیسم چربی و پروتئین و سرکوب اشتها که تعادل انرژی را تنظیم می‌کند. بنابراین تولید طولانی مدت TNF مثلاً در عفونت‌ها و سرطان‌ها باعث ایجاد کاشکسی می‌شود.

نکته مهم: آنتاگونیست‌های TNF در درمان بیماری‌های التهابی

جدول ۷-۳. سیتوکاین‌ها در التهاب

سیتوکاین	منبع اصلی	عملکردهای اصلی در التهاب
در التهاب حاد		
TNF	ماکروفاژها، ماست سل‌ها، لنفوسیت‌های T	تحریک بیان مولکول‌های چسبندگی اندوتلیال و ترشح سایر سیتوکاین‌ها، آثار سیستمیک
IL-1	ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال، برخی از سلول‌های اپی‌تلیال	مشابه TNF، نقش مهم‌تر در ایجاد تب
IL-6	ماکروفاژها و سایر سلول‌ها	آثار سیستمیک (پاسخ فاز حاد)
کموکاین‌ها	ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال، لنفوسیت‌های T، ماست سل‌ها، سایر انواع سلول‌ها	فراخوانی گلبول‌های سفید به محل التهاب، مهاجرت سلول‌ها در بافت‌های طبیعی
IL-17	لنفوسیت‌های T	فراخوانی نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها
در التهاب مزمن		
IL-12	سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها	افزایش تولید IFN- γ
IFN- γ	لنفوسیت‌های T، سلول‌های NK	فعال‌سازی ماکروفاژها (افزایش توانایی آنها در کشتن میکروب‌ها و سلول‌های توموری)
IL-17	لنفوسیت‌های T	فراخوانی نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها

IL-17 توسط لنفوسیت‌های T تولید می‌شود و فراخوانی نوتروفیل‌ها را افزایش می‌دهد. آنتاگونیست‌های آن در درمان پسوریازیس و سایر بیماری‌های التهابی مؤثرند.
- اینترفرون‌های نوع I که مانع تکثیر ویروس می‌شوند.

سیستم کمپلمان

مجموعه از پروتئین‌ها و گیرنده‌های غشایی که عمدتاً در دفاع میزبان در برابر میکروب‌ها و واکنش‌های التهابی پاتولوژیک نقش دارند. بیش از ۲۰ نوع هستند که از C1 تا C9 نامگذاری شده‌اند.

این پروتئین‌ها به صورت غیرفعال در پلاسما حضور دارند و پس از فعال شدن باعث پروتئولیز پروتئین‌های دیگر کمپلمان و ایجاد آشبار آنزیمی شوند. مرحله اصلی در فعال‌سازی کمپلمان پروتئولیز C3 است. شکست C3 از سه مسیر رخ می‌دهد:

۱- **مسیر کلاسیک** که با تثبیت C1 روی آنتی‌بادی (IgM یا IgG) متصل به آنتی‌ژن شروع می‌شود.

۲- **مسیر آلترناتیو** که با حضور مولکول‌های سطحی میکروبی (مثل اندوتوکسین یا لیپوپلی‌ساکارید) و پلی‌ساکاریدها در غیاب آنتی‌بادی‌ها آغاز می‌شود.

۳- **مسیر لکتین** که در آن لکتین‌های پلاسمایی متصل به

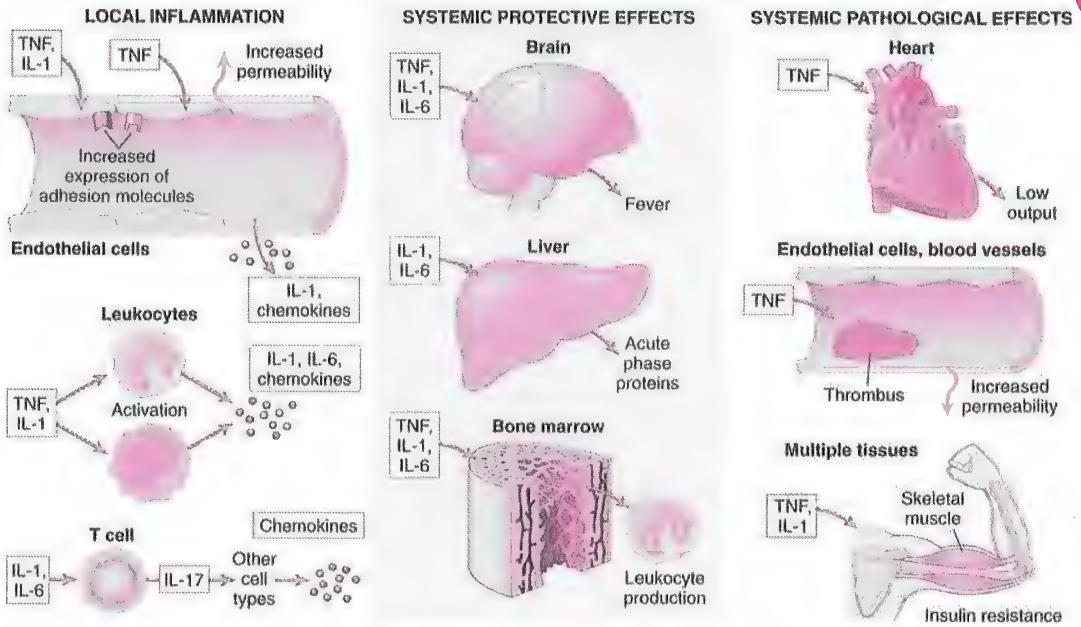
پروتئین G دارای ۷ ناحیه عرض غشایی انجام می‌دهند.
نکته مهم: برخی از گیرنده‌های کموکاین (CXCR4 و CCR5) کورسپتور برای پوشش ویروس HIV هستند و در اتصال و ورود ویروس به سلول نقش دارند.
کموکاین‌ها دو نقش اصلی دارند.

۱- **التهاب حاد** یعنی با اثر روی گلبول‌های سفید و افزایش میل ترکیبی اینتگرین‌ها سبب چسبندگی گلبول‌های سفید به اندوتلیوم می‌شوند و همچنین جاذب شیمیایی هستند. بنابراین به آنها کموکاین التهابی نیز گفته می‌شود.

۲- **حفظ ساختار بافتی:** برخی از کموکاین‌ها به صورت ذاتی توسط سلول‌های استرومایی بافت ساخته می‌شوند. به اینها کموکاین هموستاتیک گفته می‌شود. نقش آنها سازماندهی سلول‌ها در نواحی مختلف بافتی است. مثلاً لنفوسیت‌های B و T را در نواحی مشخص از طحال و گره‌های لنفاوی قرار می‌دهند.

سایر سایتوکاین‌ها در التهاب حاد

- IL-6 توسط ماکروفاژها ساخته می‌شود و در واکنش‌های موضعی و سیستمیک نقش دارد. آنتاگونیست‌های IL-6 در درمان آرتریت روماتوئید استفاده می‌شوند.



شکل ۳-۵. نقش‌های اصلی سیتوکاین‌ها در التهاب حاد. PDGF، عامل رشد مشتق از پلاکت، PGE، پروستاگلندین، PGI، پروستاگلندین I.

شکست آن (iC_3b) اپسونین هستند و منجر به فاگوسیتوز می‌شوند.

۳- **لیز سلولی:** رسوب کمپلکس MAC روی سلول‌ها سوراخ‌هایی در غشاء سلول حفر می‌کند که آنها را نسبت به آب و یون‌ها نفوذپذیر می‌کند و منجر به لیز اسموتیک می‌شود. **نکته بسیار مهم:** عملکرد لیز سلولی کمپلمان در مورد کشتن نایسریاها مهم است. بنابراین افراد مبتلا به کمبود اجزاء انتهایی کمپلمان مستعد ابتلا به مننگوکوک و گونوکوک هستند.

تنظیم فعالیت کمپلمان

پروتئین‌های تنظیمی روی سلول یا در گردش خون باعث تنظیم فعالیت کمپلمان می‌شوند و اجزاء فعال شده کمپلمان را از بین می‌برند، اما در صورتی که مقادیر زیادی کمپلمان روی بافت‌ها رسوب کند این اجزاء تنظیمی مغلوب شده و خودایمنی رخ می‌دهد و در این افراد آنتی‌بادی‌های تثبیت کننده کمپلمان ساخته می‌شود.

مهم‌ترین پروتئین‌های تنظیمی کمپلمان عبارتند از:

۱- **مه‌ارکننده C_1** فعالیت C_1 را مهار می‌کند. کمبود ارثی آن باعث آنژیودام ارثی می‌شود.

مانوز به کربوهیدرات‌های موجود روی میکروب‌ها متصل و به صورت مستقیم C_1 را فعال می‌کند.

هر سه مسیر فوق باعث تشکیل آنزیم C_3 کانورتاز می‌شوند که C_3 را به دو قطعه مجزا C_3a و C_3b می‌شکند در نتیجه C_3a آزاد می‌شود، ولی C_3b به عامل محرک اولیه متصل شده و C_5 کانورتاز را می‌سازد که C_5 را می‌شکند تا C_5a و C_5b آزاد شوند. C_5b به کمپلمان‌های انتهایی (C_6-C_9) متصل شده و کمپلکس حمله به غشا (MAC) تشکیل می‌شود. میلیون‌ها مولکول C_3b می‌توانند روی میکروب در عرض ۲ دقیقه رسوب کنند.

نکته مهم: C_3 مهم‌ترین و فراوان‌ترین جزء کمپلمان است.

عملکردهای اصلی کمپلمان

۱- **التهاب:** C_5a و به میزان کمتر C_3a و C_4a آزادسازی هیستامین را از ماست سل‌ها تحریک می‌کنند و باعث نفوذپذیری و اتساع عروقی می‌شوند. به این مواد آنافیلاتوکسین می‌گویند چرا که در آنافیلاکسی دخیلند. C_5a عامل کموکاتی برای نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و ائوزینوفیل‌ها است. C_5a مسیر لیپوآکسیژناز را در نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها فعال می‌کند.

۲- **اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز:** C_3b و محصول

۴ - نوروپیتیدها: توسط اعصاب حسی و گلبول‌های سفید ترشح می‌شوند. این پپتیدهای کوچک شامل ماده P و نوروکینین A هستند.

ماده P در اعصاب ریه و گوارش فعال است و اعمالی مثل سیگنال درد، تنظیم فشارخون، تحریک ترشح هورمون توسط سلول‌های اندوکراین و افزایش نفوذپذیری عروقی دارد.

الگوهای آسیب‌شناسی التهاب حاد

شاه‌علامت ریخت‌شناسی التهاب حاد اتساع عروق خونی کوچک و تجمع گلبول‌های سفید و مایع در بافت خارج عروقی است. افزایش جریان خون ناحیه آسیب دیده باعث ادم، قرمزی، گرمی و تورم می‌گردد.

گلبول‌های سفید در محل التهاب با ترشح پروتئازها باعث آسیب بافتی و از دست رفتن عملکرد بافت می‌شوند. آزادسازی پروستاگلندین‌ها و نوروپیتیدها و سایتوکاین‌ها عامل درد موضعی است.

التهاب سرروز

اگزوداسیون و خروج مایع کم سلول به فضای حفرات بدنی مثل پریتون و پلور و پریکارد می‌باشد. مایع حاوی ارگانیسیم‌ها نیست و گلبول سفید اندکی دارد. تجمع مایع در حفرات بدن افیوژن نام دارد. در این وضعیت‌های التهابی افیوژن از نوع ترانسودا است و چرکی نیست.

البته افیوژن سرروز در وضعیت‌های غیرالتهابی مثل کاهش جریان خون در نارسایی قلبی و کلیوی و کبدی نیز دیده می‌شود. تاول‌های پوستی در سوختگی یا عفونت ویروسی نیز تجمع مایع سرروز هستند.

التهاب فیبری

هنگامی که نشأت عروقی زیاد و یا تحریک پیش‌انقادی موضعی باشد رخ می‌دهد. اگر نفوذپذیری عروقی زیاد باشد پروتئین‌های دارای وزن مولکولی بالا مثل فیبرینوژن از خون خارج می‌شوند و در فضای خارج سلولی فیبرین تشکیل می‌دهند. فیبرین به صورت شبکه آئوزینوفیل (صورتی رنگ) متشکل از رشته‌ها و گاهی به صورت ماده منعقد بی‌شکل دیده می‌شود.

نکته مهم: اگزودای فیبرینی مشخصه التهاب در پوشش حفرات بدن از قبیل مننژ، پلور و پریکارد است. سرانجام اگزودای فیبرینی دو حالت دارد:

۲ - فاکتور شتاب دهنده تخریب (DAF) و CD59 که هر دو به وسیله قلاب گلیکوفسفاتی‌دیل (GPI) به غشا متصل می‌شوند. DAF مانع از تشکیل C3 کانورتاز و CD59 مانع از تشکیل MAC می‌شود.

نکته بسیار مهم: کمبود اکتسابی آنزیم تولیدکننده قلاب GPI باعث فعالسازی بیش از حد کمپلمان و لیز گلبول‌های قرمز شده و بیماری هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه (PNH) تولید می‌کند.

۳ - فاکتور H که فاکتور پروتئولیز C3 کانورتاز است. کمبود آن باعث فعالسازی بیش از حد کمپلمان می‌شود. جهش در فاکتور H با یک بیماری کلیوی به نام سندرم همولیتیک اورمیک و نیز با افزایش نفوذپذیری عروق شبکه در دژنراسیون ماکولار مرطوب چشم ارتباط دارد.

سایر واسطه‌های التهاب

۱ - فاکتور فعال کننده پلاکت (PAF) مشتق از فسفولیپید است. پلاکت‌ها، بازوفیل‌ها، ماست‌سل‌ها، نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال PAF تولید می‌کنند.

اعمال PAF شامل تجمع پلاکتی، انقباض عروقی و تنگی برونش می‌شود.

نکته مهم: PAF در غلظت پایین باعث اتساع عروقی و افزایش نفوذپذیری می‌شود.

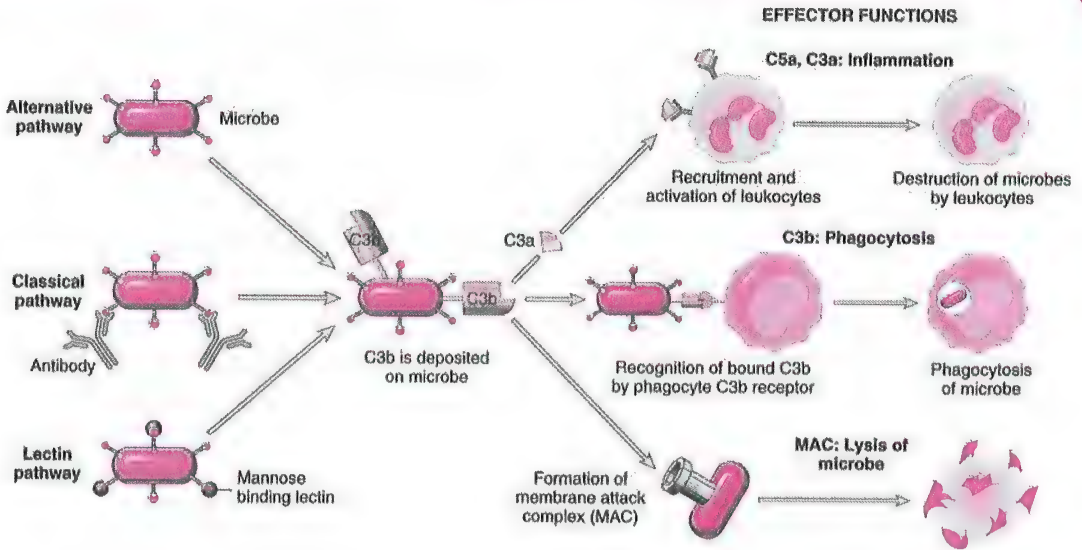
۲ - محصولات انعقاد

انعقاد و التهاب به هم ارتباط دارند و مهار انعقاد التهاب را کاهش می‌دهد.

گیرنده‌های مرتبط با پروتئاز (PAR) توسط ترومبین فعال می‌شوند. PAR روی گلبول‌های سفید بیان می‌شود و در آنها نقش التهابی دارد. مهم‌ترین نقش PAR در پلاکت‌ها اتصال به ترومبین و ایجاد تجمع پلاکتی است.

۳ - کینین‌ها: پپتیدهای وازواکتیوی هستند که از کینینوژن و تحت تأثیر پروتئاز کالیکرئین حاصل می‌شوند. کالیکرئین یک گلیکوپروتئین پلاسمایی به نام کینینوژن با وزن مولکولی بالا (HMWK) را می‌شکند و برادی‌کینین تولید می‌کند. برادی‌کینین باعث افزایش نفوذپذیری عروقی، اتساع عروق، انقباض عضله صاف و درد در هنگام تزریق می‌شود. بنابراین آثار آن مشابه هیستامین است.

نکته مهم: آثار برادی‌کینین کوتاه‌مدت است زیرا توسط آنزیم کینیناز غیرفعال می‌شود. برادی‌کینین در آنافیلاکسی نقش واسطه دارد.



شکل ۶-۳. فعال‌شدن و اعمال سیستم کمپلمان. فعال‌شدن کمپلمان از مسیرهای مختلف باعث تجزیه C3 می‌شود. عملکردهای سیستم کمپلمان توسط محصولات تجزیه C3 و سایر پروتئین‌های کمپلمان و کمپلکس حمله به غشاء (MAC) به انجام می‌رسد.

- ۱ - حل شدن از طریق فیبرینولیز
- ۲ - رشد فیبروبلاست‌ها و عروق خونی در آن و ایجاد اسکار. وقوع این حالت در پریکارد باعث ارگانیزاسیون حفره پریکارد و افزایش ضخامت فیبرو و کدرشدن حفره پریکارد و نهایتاً آنسداد پریکارد می‌شود.

التهاب چرکی (سوپوراتیو)

با تولید چرک مشخص می‌شود. چرک اگرزودای محتوی نوتروفیل‌ها و بقایای نکروتیک و مایع ادم است. شایع‌ترین علت التهاب چرکی استافیلوکوک است که سبب نکروز میعانی می‌شود. مثال شایع التهاب چرکی آپاندیسیت حاد است.

آبسه‌ها

آبسه‌ها تجمعات موضعی چرک در بافت هستند که ناشی از کاشتن باکتری‌های چرک‌زا در بافت هستند. آبسه یک ناحیه مرکزی حاوی گلبول‌های سفید و سلول‌های بافتی نکروتیک است و اطراف این ناحیه، منطقه‌ای از نوتروفیل‌های زنده و خارج از آنها اتساع عروقی و پارانشیم و فیبروبلاست‌های فراوان دیده می‌شود.

جدول ۸-۳. نقش واسطه‌ها در واکنش‌های التهابی مختلف

واکنش التهابی	واسطه‌های اصلی
اتساع عروقی	هیستامین پروستاگلاندین‌ها
افزایش نفوذپذیری عروقی	هیستامین C3a و C5a (با آزادکردن آمین‌های وازاکتیو از ماست سل‌ها، سایر سلول‌ها) لکوترین‌های C4، D4، E4
کمو تاکسی، فراخوانی و فعال‌سازی	IL-1، TNF کموکاین‌ها C3a و C5a لکوترین B4
گلبول‌های سفید	
تب	TNF، IL-1 پروستاگلاندین‌ها
درد	پروستاگلاندین‌ها برادی‌کینین
آسیب بافتی	آنزیم‌های لیزوزومی گلبول‌های سفید گونه‌های واکنش‌دهنده اکسیژن

علل التهاب مزمن

۱ - عفونت‌های پایدار مثل مایکوپلازما، قارچ‌ها و ویروس‌ها و انگل‌ها.

پاسخ ایمنی در این موارد اغلب به صورت ازدیاد حساسیت تأخیری و یا التهاب گرانولوم است. گاهی اگر التهاب حاد برطرف نشود، به التهاب مزمن تبدیل می‌شود مثل تشکیل آبسه مزمن ریوی.

۲ - ازدیاد حساسیت: یعنی فعال شدن بیش از حد سیستم ایمنی مثلاً در بیماری‌های خودایمنی (مثل آرتریت روماتوئید و MS) یا در بیماری‌های آلرژیک (مثل آسم برونشیال).

۳ - تماس طولانی مدت با عوامل سمی برون‌زاد یا درون‌زاد. مثلاً ذرات سیلیکا وقتی مدت طولانی تنفس شوند باعث بیماری التهابی ریوی به نام سیلیکوزیس می‌شوند. همچنین تولید بیش از حد کلسترول درون‌زاد باعث آترواسکلروز شریان می‌شود.

نکته مهم: التهاب مزمن در پاتوزن بیماری‌هایی مثل آلزایمر، سندرم متابولیک، دیابت نوع ۲ و برخی سرطان‌ها نقش دارد.

ریفت‌شناسی التهاب مزمن

۱ - ارتشاح تک‌هسته‌ای‌ها یعنی لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها و پلاسماسل‌ها

۲ - تخریب بافتی

۳ - تلاش برای ترمیم به صورت تشکیل بافت همبند توسط آنژیوژنز و فیبروز

سلول‌ها و واسطه‌های التهاب مزمن

ماکروفاژها

در اکثر واکنش‌های التهابی مزمن سلول غالب ماکروفاژها هستند که فاکتورها و سایتوکاین‌های مختلف تولید می‌کنند و در بیگانه‌خواری و فعالسازی لنفوسیت‌های T اثر دارند.

ماکروفاژ سلول‌های بافتی هستند که از سلول‌های بنیادی مغز استخوان و از پیش‌سازهای کیسه زرده رویانی و کبد جنینی منشأ می‌گیرند. این سلول‌ها در گردش خون مونوسیت نام دارند. **نکته مهم:** ماکروفاژها در اعضای مثل کبد (سلول‌های کوپفر) -

دستگاه عصبی مرکزی (میکروگلیا)، طحال و گره لنفاوی (هیستوسیت‌های سینوسی) و ریه‌ها (ماکروفاژ آلئولی) وجود دارند و مجموعاً سیستم فاگوسیت تک‌هسته‌ای را تشکیل می‌دهند که قبلاً سیستم رتیکولاندوتلیال نام داشت. در

با گذشت زمان آبسه محصور شده و توسط بافت همبند جایگزین می‌شود.

نکته: آبسه پایدار و یا آبسه در مکان‌های حیاتی مثل مغز باید تخلیه جراحی شود.

زخم‌ها

زخم یک نقص یا حفره موضعی در سطح عضو یا بافت است که بر اثر ریزش بافت نکروزه دچار التهاب رخ می‌دهد. محل‌های شایع زخم‌ها:

۱) مخاط دهان و معده و روده و دستگاه ادراری تناسلی

۲) پوست و بافت زیرجلدی اندام‌های تحتانی افراد مسن

نکته: در مرحله حاد زخم ارتشاح شدید PMN و اتساع عروقی دیده می‌شود.

در مرحله مزمن در حاشیه‌ها و قاعده زخم تکثیر فیبروبلاستی و اسکار و تجمع لنفوسیت و ماکروفاژ و پلاسماسل رخ می‌دهد.

پیامدهای التهاب حاد

عوامل مؤثر بر روند التهاب عبارتند از:

۱ - ماهیت و شدت آسیب

۲ - محل بافت مبتلا

۳ - پاسخدهی میزبان

التهاب حاد می‌تواند سه نوع پیامد داشته باشد:

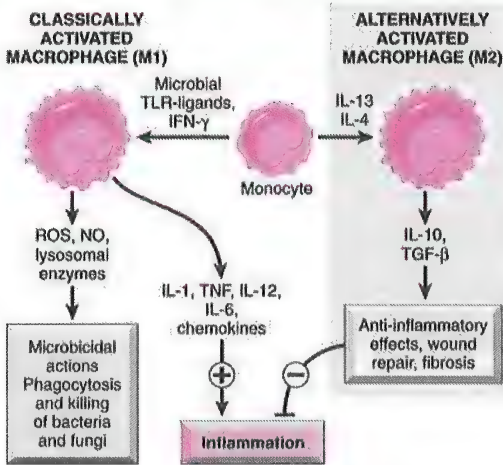
۱ - **برطرف شدن کامل** در مواردی که آسیب کوتاه‌مدت و محدود باشد حذف بقایای سلولی و میکروب‌ها رخ داده و مایع ادم به وسیله لنفاتیک جذب می‌شود.

۲ - **بهبودی با تشکیل بافت اسکار** یا فیبروز در صورتی رخ می‌دهد که بافت توانایی بازسازی ندارد و یا هنگامی که اگزودای فیبرینی به فراوانی در حفرات سرریزی تجمع یافته است. بنابراین بافت همبند رشد کرده و در محل زخم اسکار تشکیل می‌شود.

۳ - **پیشرفت به سمت التهاب مزمن** در صورتی که عامل آسیب‌رسان حذف نشود.

التهاب مزمن

پاسخ طول کشیده (هفته‌ها تا ماه‌ها) است که در آن التهاب و آسیب بافتی و ترمیم به طور همزمان وجود دارند.



شکل ۷-۳. مسیرهای کلاسیک و آلترناتیو فعال‌سازی ماکروفاژ.

۲ - T_H2 که IL-4 و IL-5 و IL-13 تولید می‌کنند که ائوزینوفیل‌ها را فراخوانی می‌کنند و ماکروفاژها را از مسیر آلترناتیو فعال می‌کنند.

۳ - سلول‌های T_H17 که IL-17 و مواد دیگری ترشح می‌کنند که باعث ترشح کموکاین‌ها و فراخوانی نوتروفیل‌ها می‌شوند.

نکته بسیار مهم: نوع T_H1 و T_H17 در دفاع علیه باکتری‌ها و ویروس‌ها و خودایمنی نقش دارند. ولی نوع T_H2 در دفاع علیه انگل‌ها و کرم‌ها و آلرژی‌ها اهمیت دارند.

عملکرد متقابل لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها

- ماکروفاژها آنتی‌ژن‌ها را به سلول T عرضه می‌کنند. آنها مولکول‌های غشایی (محرک‌های کمکی) را بروز می‌دهند و سیتوکاین‌هایی مثل IL-12 ترشح می‌کنند که باعث تحریک سلول T می‌شود.
- لنفوسیت‌های T: با ترشح سیتوکاین‌ها ماکروفاژها را فعال می‌کنند و فراخوانی می‌کنند.
- لنفوسیت‌های B فعال و پلاسماسل‌ها اغلب در محل التهاب حضور دارند و تولید آنتی‌بادی می‌کنند.

نکته مهم: در برخی واکنش‌های التهابی مزمن لنفوسیت‌ها و سلول‌های ارائه‌کننده آنتی‌ژن و پلاسماسل‌ها در کنار یکدیگر ساختارهای لنفاوی را تشکیل می‌دهد که ارگان لنفاوی ثانویه نام

واکنش‌های التهابی مونوسیت‌ها به بافت‌ها می‌روند. نیمه عمر مونوسیت‌ها در خون ۱ روز است ولی ماکروفاژهای بافتی نیمه عمر چند ماه تا چند سال دارند. بنابراین پس از ۲ روز از آسیب حاد، ماکروفاژها سلول اصلی هستند.

دو مسیر عمده فعال‌سازی ماکروفاژها وجود دارد:

۱ - **مسیر کلاسیک** توسط محصولات میکروبی مثل اندوتوکسین‌ها و سیتوکاین $IFN-\gamma$ که از طریق TLR رخ می‌دهد. ماکروفاژهای این مسیر M1 نام دارند و NO و گونه واکنشی اکسیژن تولید می‌کنند و همچنین آنزیم‌های لیزوزومی را افزایش می‌دهند. این گروه نقش مهمی در التهاب دارند.

۲ - **مسیر آلترناتیو**. این مسیر توسط سیتوکاین‌های IL-4 و IL-13 که از لنفوسیت‌های T تولید می‌شوند انجام می‌شود. ماکروفاژها در این مسیر M2 نام دارند و عملکرد اصلی آنها ترمیم بافت است. آنها میکروب‌کشی ندارند، بلکه فاکتورهای رشد و آنژیوژنز ترشح کرده و فیبروبلاست‌ها را فعال می‌کنند و تولید کلاژن را تحریک می‌کنند.

نکته مهم: در پاسخ به آسیب، اولین مسیر، مسیر کلاسیک است و پس از آن مسیر آلترناتیو فعال می‌شود.

ماکروفاژها سیتوکاین‌هایی مثل IL-1 و TNF و کموکاین‌ها و ایکوزانوئید ترشح می‌کنند. ماکروفاژها آنتی‌ژن‌ها را به لنفوسیت‌های T ارائه می‌کنند و به سیگنال‌های ارسال شده از سلول T پاسخ می‌دهند و به این ترتیب یک حلقه فیدبک تشکیل می‌دهند.

نکته مهم: تخریب بافتی یکی از شاه‌علامت‌های التهاب مزمن است.

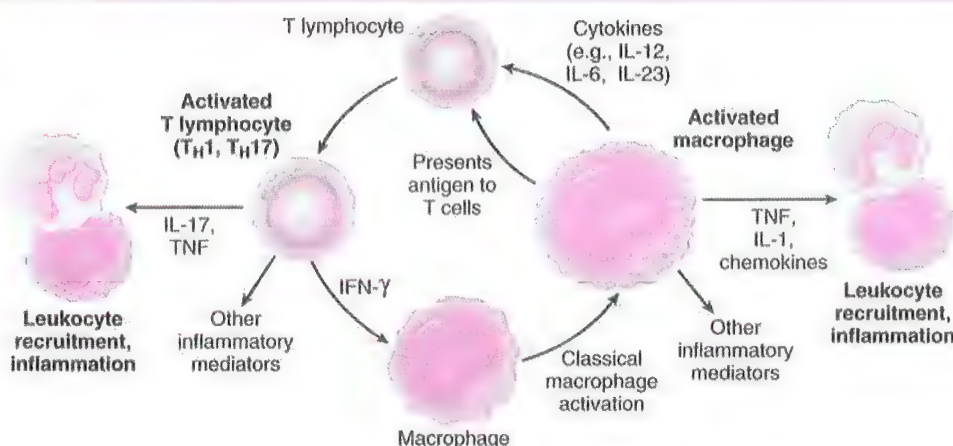
لنفوسیت‌ها

میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌های محیطی لنفوسیت‌های B و T را فعال می‌کنند که آنها نیز التهاب مزمن را تشدید کرده و ادامه می‌دهند. عملکرد اصلی لنفوسیت‌ها ایمنی تطابقی است ولی در التهاب مزمن نیز حضور دارند. در بیماری‌های خودایمنی و افزایش حساسیت، لنفوسیت‌ها جمعیت غالب سلولی هستند.

لنفوسیت‌های $CD4^+$

سیتوکین ترشح می‌دهند و التهاب را پیش می‌برند. آنها سه زیرگروه دارند:

۱ - T_H1 که $IFN-\gamma$ می‌سازند و ماکروفاژها را از مسیر کلاسیک فعال می‌کنند.



شکل ۸-۳. تعاملات ماکروفاژ - لنفوسیت در التهاب مزمن. سلول‌های T فعال شده سیتوکاین‌هایی تولید می‌کنند که ماکروفاژها را فرا می‌خوانند (TNF).

IL-17، کموکاین‌ها) و آنها را فعال می‌سازند (IFN-γ). ماکروفاژهای فعال شده نیز به نوبه خود با عرضه آنتی‌ژن‌ها و از طریق سیتوکاین‌هایی نظیر IL-12 سلول‌های T را فعال می‌نمایند.

پروستاگلندین آزاد می‌کنند. این پاسخ در جریان آلرژی به غذاها و داروها و سم حشرات رخ می‌دهد و گاهی شوک آنافیلاکتیک رخ می‌دهد.

ماست‌سل‌ها در التهاب مزمن نیز نقش دارند.

دارد. این حالت اغلب در سینوویوم بیماران آرتریت روماتوئید یا تیروئید بیماران هاشیموتو و یا مخاط معده افراد دچار عفونت هلیکوباکتر پیلوری دیده می‌شود.

سایر سلول‌ها در التهاب مزمن

اُتوزینوفیل‌ها

در واکنش‌های با واسطه IgE و عفونت‌های انگل فراوانند. اُتوزینوفیل‌ها توسط مولکول‌های چسبندگی و همچنین ائوتاکسین فراخوانی می‌شوند. اُتوزینوفیل‌ها گرانول‌هایی دارند که حاوی پروتئین بازی اصلی هستند (MBP) که شدیداً کاتیونی بوده و برای انگل‌ها سمی است.

ماست‌سل‌ها

به میزان زیادی در بافت‌های همبندی حضور دارند. آنها از پیش‌سازهای مغز استخوان منشأ گرفته و شباهت زیادی به بازوفیل‌های خون دارند ولی از آنها منشأ نمی‌گیرند بلکه ماست‌سل‌ها در بافت‌ها مستقر هستند.

ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها در سطح خود گیرنده FcεRI را بیان می‌کنند که به قسمت Fc آنتی‌بادی IgE متصل می‌شود. در افزایش حساسیت فوری، IgE متصل به گیرنده‌های Fc ماست‌سل، آنتی‌ژن را شناسایی کرده و سریعاً هیستامین و

نوتروفیل‌ها

علاوه بر التهاب حاد، در بسیاری از اشکال التهاب مزمن تعداد زیادی نوتروفیل دیده می‌شوند که ناشی از حضور میکروب‌ها و سیتوکاین‌های مترشحه از ماکروفاژها و لنفوسیت T است.

نوتروفیل‌ها در آسیب مزمن ریوی ناشی از سیگار کشیدن نقش دارند که به این حالت "التهاب حاد بر روی التهاب مزمن" گفته می‌شود.

نکته مهم: در عفونت باکتریایی مزمن استخوان (استئومیلیت مزمن) آگزودای نوتروفیلی ماه‌ها پایدار باقی می‌ماند.

التهاب گرانولومی

شکلی از التهاب مزمن است که با تجمع ماکروفاژها همراه با لنفوسیت‌های T و نکروز مرکزی مشخص می‌شود. ماکروفاژهای فعال سیتوپلاسم وسیع داشته و شبیه سلول اپی‌تلیال هستند که به آنها **سلول اپی‌تلیوئید** گویند. برخی از ماکروفاژها به هم پیوسته و **سلول غول‌آسای چند هسته‌ای** (giant) تشکیل می‌دهند. تشکیل گرانولوم تلاش برای محصور

- ۳- تکنیک‌های مولکولی مثل PCR برای سل
۴- سرووژی برای سیفلیس

کردن عامل آسیب‌رسان است.
دو نوع گرانولوم وجود دارد:

۱- **گرانولوم ایمنی** زمانی که محرک قابل حذف نباشد ایجاد می‌شود مثل یک میکروب مقاوم یا آنتی‌ژن خارجی. در این حالت ماکروفاژها سلول‌های T را فعال کرده و سیتوکاین‌هایی مثل IL-2 و IFN- γ را بسازند. IL-2 سلول‌های T را فعال کرده و پاسخ را پایدار می‌کند. IFN- γ باعث فعال شدن ماکروفاژها می‌شود.

۲- **گرانولوم جسم خارجی** که در غیاب پاسخ ایمنی و در پاسخ به جسم خارجی مثل تالک، نخ بخیه و الیاف تشکیل می‌شوند. این مواد بزرگ قابل فاگوسیتوز نیستند و سلول‌های اپی‌تلیوئید و غول‌آسا در سطح جسم خارجی قرار می‌گیرند. مواد خارجی در مرکز گرانولوم دیده می‌شوند (به ویژه با نوریلاریزه).

ریخت‌شناسی گرانولوم‌ها

ماکروفاژهای فعال دارای سیتوپلاسم صورتی و گرانولار با حدود نامشخص هستند که **اپی‌تلیوئید** نام دارند. حلقه‌ای از لنفوسیت‌ها و حاشیه‌ای از فیبروبلاست‌ها در اطراف آنها دیده می‌شود. سلول‌های غول‌آسا به نام سلول **لانگرهانس** نیز وجود دارند. گرانولوم‌های مرتبط با ارگانیسم‌های عفونی مثل مایکوباکتریوم توبرکلوز ناحیه نکروز مرکزی دارند. ناحیه نکروز نمای گرانولار و پنبه‌ری شکل دارد و به همین دلیل **نکروز کازئوز** یا **پنبه‌ری** نام دارد.

مواد نکروتیک به صورت مواد بی‌شکل، آمورف و قرمز رنگ و فاقد جزئیات سلولی هستند.

نکته بسیار مهم: گرانولومای موجود در بیماری کرون، سارکوئیدوز و واکنش جسم خارجی نکروز ندارند و بنابراین غیرکازئوز (غیرپنبه‌ری) نام دارند.

گرانولوم‌ها در موارد زیر دیده می‌شوند:

- ۱- در پاسخ به میکروب‌های خاص مثل مایکوباکتریوم توبرکلوز، تریونما پالیدوم و قارچ‌ها
۲- بیماری‌های خودایمنی مثل کرون و سارکوئیدوز
نکته: سل سردسته بیماری‌های عفونی گرانولومی است که در این حالت گرانولوم سلی به نام توبرکل نام دارد.
نکته مهم: برای شناسایی عامل گرانولوم ممکن است روش‌های خاصی لازم باشد که عبارتند از:

- ۱- رنگ‌آمیزی اسید فاست برای باسیل سل
۲- روش کشت برای سل و قارچ‌ها

آثار سیستمیک التهاب

التهاب حتی اگر موضعی باشد با واکنش‌های سیستمیک ناشی از سیتوکاین همراه است که پاسخ فاز حاد نام دارند. این واکنش‌ها در واکنش به سیتوکاین‌هایی است که توسط محصولات LPS باکتریایی و RNA دو رشته و ویروسی تحریک می‌شوند.
نکته مهم: IL-1 و TNF و IL-6 واسطه‌های مهم التهاب حاد هستند.

پاسخ‌های فاز حاد

۱- **تب:** با افزایش دمای بدن به میزان ۱ تا ۴ درجه مشخص می‌شود.

عوامل ایجادکننده تب، پیروژن نام دارند. افزایش دمای بدن، ناشی از پروستاگلندین‌هایی است که در سلول‌های عروقی و دور عروقی هیپوتالاموس تولید می‌شوند.
انواع مواد تب‌زا

A) محصولات باکتریایی مثل LPS که پیروژن برونزاد هستند.

B) پیروژن‌های درونزاد مثل سیتوکاین‌های IL-1 و TNF در نتیجه عوامل فوق، تولید پروستاگلندین‌ها در هیپوتالاموس افزایش یافته (مخصوصاً PGE₂) و تنظیم دما توسط نوروترانسمیترها به سطح بالاتر منتقل می‌شود.

نکته: NSAIDها با مهار تولید پروستاگلندین‌ها باعث کاهش تب می‌شوند.

۲- **پروتئین‌های فاز حاد** در کبد تولید می‌شوند و سه نوع اصلی دارند:

A) پروتئین واکنشی C (CRP)

B) فیبرینوژن

C) پروتئین آمیلوئید A سرم (SAA)

این مواد به دیواره سلولی میکروب متصل شده و به عنوان اپسونین عمل می‌کنند و باعث تثبیت کمپلمان می‌شوند.

فیبرینوژن به گلبول‌های قرمز متصل و تشکیل رولو می‌دهد که باعث می‌شود آنها سریع‌تر رسوب می‌کنند. این امر اساس واکنش سرعت رسوب گلبول‌های قرمز (ESR) است.

نکته: SAA در وضعیت‌های التهاب مزمن باعث آمیلوئیدوز ثانویه می‌شود.

جدول ۹-۳. نمونه‌هایی از بیماری‌های همراه با التهاب گرانولوماتو

بیماری	علت	واکنش بافتی
سل	مایکوباکتریوم توبرکلوزیس	گرانولوم‌های دارای نکروز کازئوز (توبرکل): کانونی از ماکروفاژهای فعال (سلول‌های اپی‌تلیوئید) با حاشیه‌ای از فیبروبلاست‌ها، لنفوسیت‌ها، هیستیوسیت‌ها و گاهی سلول‌های غول‌آسای لانگهانس؛ نکروز مرکزی با بقایای گرانولار بی‌شکل؛ باسیل اسید فاست
جذام	مایکوباکتریوم لپره	باسیل اسید فاست در ماکروفاژها، گرانولوم‌های بدون نکروز کازئوز
سیفیلیس	ترپونما پالیدوم	گوم: ضایعات میکروسکوپی تا قابل مشاهده با چشم غیر مسلح، دیواره‌ای احاطه کننده از ماکروفاژها، ارتشاح پلاسماسل‌ها، سلول‌های مرکزی بدون از دست دادن حدود سلولی، دچار نکروز شده‌اند. ارگانیسم‌ها به سختی در بافت قابل تشخیصند.
بیماری خراش گربه	باسیل گرم منفی	گرانولوم گرد یا ستاره‌ای حاوی بقایای گرانولار مرکزی و نوتروفیل‌های قابل تشخیص، حضور سلول‌های غول‌آسا نامعمول است.
سارکوئیدوز	اتیولوژی ناشناخته	گرانولوم‌های بدون نکروز کازئوز با ماکروفاژهای فعال فراوان
بیماری کرون (بیماری التهابی روده)	واکنش ایمنی بر ضد میکروب‌های ناشناخته روده‌ای، و احتمالاً آنتی‌ژن‌های خودی	گاهی گرانولوم‌های غیرکازئوز در جدار روده، همراه با ارتشاح التهابی مزمن متراکم دیده می‌شود.

نکته مهم: برعکس، در برخی عفونت‌های خاص مثل تیفوئید، ویروس‌های خاص، ریکتزیاها و پروتوزوای خاص لکوپنی (کاهش گلبول‌های سفید) رخ می‌دهد.

۴- **افزایش فشار خون و ضریان قلب و کاهش تعریق** که به دلیل توزیع مجدد جریان خون از پوست به سمت عروق داخلی است.

۵- **لرز و احساس سرما و بی‌اشتهایی و خواب‌آلودگی و کوفتگی** به دلیل تأثیر سایتوکاین‌ها روی مغز.

نکته مهم: در عفونت باکتریایی شدید (سپسیس) سایتوکاین‌های زیادی مثل TNF و IL-1 تولید می‌شوند که باعث DIC و شوک و هیپرگلیسمی و مقاومت به انسولین می‌شوند.

این واکنش‌ها **سندرم پاسخ التهاب سیستمیک (SIRS)** نام دارند.

البته SIRS ممکن است در موارد غیر عفونی مثل سوختگی شدید و تروما و پانکراتیت نیز رخ دهد.

مروری بر ترمیم بافت

ترمیم بافت از دو طریق دو واکنش رخ می‌دهد:

۱- بازسازی که در اثر تکثیر سلول‌های باقی‌مانده مثلاً در اپی‌تلیوم پوست و روده و بافت کبد رخ می‌دهد و یا اینکه توسط

نکات مهم: CRP به عنوان شاخص مهم برای ارزیابی خطر انفارکتوس میوکارد استفاده می‌شود.

نکته مهم: پروتئین دیگری به نام هپسیدین که تنظیم کننده آهن است در فاز حاد التهاب افزایش می‌یابد. در صورت افزایش مزمن غلظت پلاسمای هپسیدین دسترسی به آهن کاهش می‌یابد که عامل ایجاد کم‌خونی در التهاب مزمن است.

۳- **لکوسیتوز:** در عفونت باکتریایی معمولاً WBCها تا ۱۵۰۰۰ تا ۲۰۰۰ افزایش می‌یابد ولی در موارد غیر معمول به ۳۰,۰۰۰ تا ۱۰۰,۰۰۰ نیز می‌رسد.

این افزایش بسیار شدید گلبول‌های سفید **واکنش لوکموئید** نام دارد.

لکوسیتوز در ابتدا با افزایش رها شدن گلبول‌های سفید از مغز استخوان و افزایش حضور نوتروفیل‌های نابالغ در گردش خون همراه است که شیف‌ت به چپ نام دارد. عفونت طولانی مدت باعث تولید فاکتور محرک کلونی می‌شود (CSF) که به تکثیر پیش‌سازهای مغز استخوان کمک می‌کند.

- بیشتر عفونت‌های باکتریایی باعث نوتروفیلی (افزایش نوتروفیل‌های خون) می‌شوند.

- عفونت‌های ویروسی باعث لنفوسیتوز می‌شوند.

- در آلرژی‌ها، عفونت‌های انگلی افزون‌فیلی دیده می‌شود.

می‌شوند. سیگنال حاصل از اینتگرین‌ها نیز باعث تکثیر سلولی می‌شود.

نکته مهم: در بالغین مهم‌ترین سلول‌های ترمیم‌کننده سلول‌های بنیادی بافتی هستند که در جایگاه‌های تخصص یافته قرار دارند و آسیب سبب ایجاد سیگنال‌هایی در این جایگاه‌ها شده و سلول‌های بنیادی خاموش را فعال می‌کند و باعث تکثیر و تمایز آنها می‌شود.

مکانیسم‌های بازسازی بافت

۱- در اپی‌تلیوم دستگاه گوارش و پوست از طریق تکثیر و تمایز سلول‌های باقیمانده و بنیادی انجام می‌شود.

۲- در ارگان‌های پارانشیمی که سلول‌هایشان قدرت تکثیر دارند بازسازی رخ می‌دهد ولی به صورت محدود. مثلاً در آدرنال و تیروئید و ریه و پانکراس

نکته: فرآیند بازسازی کبد استثنائاً نامحدود است.

نکته: برداشتن یک کلیه باعث پاسخ جبرانی کلیه مقابل به صورت هیپرپلازی و هیپرتروفی مجاری پروگزیمال می‌شود.

بازسازی کبد

کبد ظرفیت قابل توجهی برای بازسازی دارد. به طوری که پس از هپاتکتومی ناکامل به منظور حذف تومور، کبد رشد می‌کند.

بازسازی کبد دو مکانیسم اصلی دارد:

۱- تکثیر هپاتوسیت‌های باقیمانده به طوری که حتی برداشتن ۹۰٪ کبد نیز قابل جبران است. این فرآیند توسط IL-6 که از سلول‌های کوپفر ساخته می‌شود و HGF تحریک می‌گردد.

۲- بازسازی توسط سلول‌های پیش‌ساز کبدی.

این سلول‌های پیش‌ساز در کبد سلول بیضی (oval) نام دارند و در جایگاه خاص به نام کانال هرینگ قرار دارند.

ترمیم با تشکیل اسکار

اگر بازسازی قادر به ترمیم نباشد، بافت همبند جایگزین شده و اسکار تولید می‌کند. مثل بهبودی زخم پوستی یا اسکار در قلب پس از انفارکتوس میوکارد. مراحل تشکیل اسکار:

۱- ابتدا ظرف چند دقیقه توبی هموستاتیک اولیه پلاکتی شکل می‌گیرد.

۲- التهاب حاد و مزمن که توسط محصولات کمپلمان و

سلول‌های بنیادی بافتی رخ می‌دهد.

۲- رسوب بافت همبند و تشکیل اسکار

اگر بافت آسیب دیده توانایی بازسازی کامل را نداشته باشد ترمیم با فیبروز رخ می‌دهد و باعث اسکار می‌شود. فیبروز به معنای رسوب گسترده کلاژن در ریه‌ها، کلیه و کبد به دنبال التهاب و یا به دنبال نکروز وسیع ایسکمیک میوکارد می‌باشد. اگر فیبروز در یک فضای بافتی مملو از آگزودای التهابی باشد، ارگانیزاسیون نام دارد.

بازسازی سلول و بافت

تکثیر سلولی توسط عوامل رشد تحریک می‌شود و به یکپارچگی ماتریکس خارج سلولی وابسته است.

تکثیر سلولی

توانایی تکثیری بافت‌ها ذاتی است. براین اساس بافت‌ها سه نوع هستند:

۱- **بافت ناپایدار (labile)** مداوماً سلول‌ها از بین رفته و جایگزین می‌شوند. مثلاً سلول‌های خونساز مغز استخوان و اپی‌تلیوم سطحی سنگفرشی پوست و حفره دهان و واژن و سرویکس، اپی‌تلیوم مکعبی غدد آگزوکرین (مثل پانکراس و غدد بزاقی و مجاری صفراوی)، اپی‌تلیوم استوانه‌ای دستگاه گوارش و رحم و لوله فالوپ و اپی‌تلیوم ترانزیشنال دستگاه ادراری.

نکته: سلول‌های جدید از منشأ سلول‌های بنیادی و پیش‌سازهای نابالغ هستند.

۲- **بافت پایدار (Stable)**، یعنی سلول‌ها در حالت طبیعی در مرحله G0 چرخه سلول هستند و تکثیر نمی‌شوند ولی قادرند در پاسخ به آسیب بافتی تکثیر شوند. مثل پارانشیم کلیه و کبد و پانکراس، همچنین سلول‌های اندوتلیال و عضلات صاف و فیبروبلاست‌ها.

۳- **بافت‌های دائمی (permenent)** سلول‌های آنها غیرقابل تکثیر هستند مثل نورون‌ها و عضلات قلب. آسیب به این بافت غیرقابل برگشت بوده و باعث ایجاد اسکار می‌شود. **نکته مهم:** سلول‌های عضله اسکلتی نیز غیرقابل تقسیم هستند ولی سلول‌های اقماری متصل به غلاف اندومیزیال ظرفیت بازسازی عضله را دارند.

تکثیر سلول‌ها توسط عوامل رشد تحریک می‌شود که مهم‌ترین منبع این عوامل رشد ماکروفاژها هستند. عوامل رشد باعث پیشبرد چرخه سلول و تغییرات ژنی و القای رونویسی

۴ - تکثیر اندوتلیال

۵ - بازآرایی به شکل مجاری مویرگی جدید

۶ - فراخوانی سلول‌های پری‌اندوتلیال (پری‌سیت‌ها و عضلات صاف)

۷ - مهار تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و رسوب غشاء پایه

مسیرهای دخیل در آنژیوژنز عبارتند از:

۱ - عوامل رشد مثل VEGF به خصوص VEGF-A آغازگر فرآیند آنژیوژنز هستند. VEGF باعث تولید NO نیز می‌شود که اتساع عروقی ایجاد می‌کند. عوامل رشد فیبروبلاستی FGF به ویژه FGF2 تکثیر سلول‌های اندوتلیال را تحریک می‌کنند. سپس PGDF عضله صاف را فرامی‌خواند و TGF- β تکثیر اندوتلیال را مهار می‌کند.

۲ - پیام‌رسانی Notch مشابه VEGF عمل می‌کند.

۳ - پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی از طریق تعامل با گیرنده‌های اینتگرین اندوتلیال باعث جوانه‌زدن عروق می‌شوند.

۴ - آنزیم‌های ماتریکس خارج سلولی به ویژه MMPها، ماتریکس را تجزیه می‌کنند تا امکان بازآرایی و گسترش عروقی فراهم شود.

فعالسازی فیبروبلاست‌ها و رسوب بافت همبند

رسوب بافت همبند دو مرحله دارد:

۱ - مهاجرت و تکثیر فیبروبلاست‌ها در محل آسیب

۲ - رسوب پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی توسط فیبروبلاست‌ها

عوامل رشد مؤثر در این مراحل PDGF و FGF-2 و TGF- β هستند که از ماکروفاژهای M₂ ترشح می‌شوند.

نکته مهم: برخی از فیبروبلاست‌ها به میو فیبروبلاست تمایز می‌یابند که حاوی اکتین عضله صاف است و فعالیت انقباضی دارد و باعث کشیدن لبه‌های زخم می‌شود.

مهم‌ترین سایتوکاین در تولید بافت همبند TGF- β است که توسط ماکروفاژهای M₂ تولید می‌شود.عوامل تنظیم TGF- β عبارتند از:

۱ - مراحل پس از رونویسی ژن

۲ - سرعت ترشح مولکول فعال

۳ - عوامل موجود در ECM مثل اینتگرین

۴ - میکرو فیبریل‌ها

TGF- β تکثیر و مهاجرت فیبروبلاست‌ها را تحریک

سایتوکاین‌های آزاد شده از پلاکت القا می‌شود و باعث فراخوانی نوتروفیل‌ها و بعد مونوسیت‌ها می‌شود (در ۶ تا ۴۸ ساعت اولیه). **نکته مهم:** در مرحله ترمیم ماکروفاژها سلول‌های اصلی هستند. ماکروفاژهای M₁ میکروب‌ها و مواد نکروتیک را حذف می‌کنند و ماکروفاژهای M₂ عوامل رشد را تولید می‌کنند.

۳ - **تکثیر سلولی:** در مرحله بعد که تا ۱۰ روز طول می‌کشد انواع سلول‌های اندوتلیال، عروقی و فیبروبلاست مهاجرت می‌کنند و زخم را ترمیم می‌کنند.

- سلول‌های اندوتلیال عروق خونی جدید را تشکیل می‌دهند (آنژیوژنز).

- سلول‌های اپی‌تلیال روی زخم را می‌پوشانند.

- سلول‌های فیبروبلاست الیاف کلاژن و اسکار را می‌سازند.

نکته مهم: مجموعه فیبروبلاست‌ها، بافت همبندی شل و عروق جدید و سلول‌های التهابی مزمن نوعی بافت ویژه زخم‌های در حال بهبودی را تشکیل می‌دهد که بافت **جوانه‌ای یا گرانولاسیون** نام دارد. این بافت صورتی‌رنگ و نرم و گرانولار است و در زیر زخم پوستی مشاهده می‌شود.

۴ - **شکل‌گیری مجدد:** بافت همبندی سازمان‌یابی مجدد می‌یابد تا اسکار پایدار تشکیل دهد. این مرحله ۲ تا ۳ هفته پس از آسیب شروع می‌شود و ماه‌ها تا سال‌ها طول می‌کشد.

نحوه بهبودی زخم‌های پوستی به دو دسته تقسیم می‌شود:

۱ - بهبودی با روند اولیه ترمیم (جوش خوردن اولیه) که به بازسازی اپی‌تلیوم اشاره دارد و اسکار آن حداقل است. این نوع در برش‌های جراحی که لبه‌های نزدیک دارند رخ می‌دهد.

۲ - بهبودی با روند ثانویه ترمیم (جوش خوردن ثانویه) که با ترکیبی از بازسازی و اسکار بهبود می‌یابد و در زخم‌های بزرگ رخ می‌دهد.

آنژیوژنز

فرآیندی است که عروق خونی جدید از عروق قبلی ساخته می‌شوند.

آنژیوژنز در التیام زخم، ایجاد جریان خون جانبی در نواحی ایسکمیک و افزایش اندازه تومورها فرآیندی حیاتی است. مراحل آنژیوژنز عبارتند از:

۱ - اتساع عروقی در پاسخ به NO و VEGF

۲ - جداسدن پری‌سیت‌ها از سطح رگ و شکستن غشاء پایه

برای تشکیل جوانه عروقی جدید

۳ - مهاجرت سلول‌های اندوتلیال به محل آسیب

با دیواره نازک و ظریف در یک ماتریکس خارج سلولی شل است که با سلول‌های التهابی به ویژه ماکروفاژها آمیخته هستند. اسکار یا فیبروز در بافت‌ها از فیبروبلاست‌های دوکی شکل غیرفعال، کلاژن متراکم و بافت الاستیک و اجزاء ECM تشکیل شده است.

نکته مهم: رنگ‌آمیزی اختصاصی تری‌کروم برای مشاهده الیاف کلاژن (رنگ تری‌کروم سه رنگ دارد که گلبول‌های قرمز را نارنجی، عضله را قرمز و کلاژن را آبی می‌کند) و رنگ‌آمیزی الاستین برای الیاف الاستین به کار می‌رود.

همچنین رتیکولین یکی دیگر از پروتئین‌های ماتریکس است و از کلاژن نوع III تشکیل شده که توسط رنگ‌آمیزی اختصاصی رتیکولین قابل تشخیص است.

عواملی که ترمیم بافت را مختل می‌کنند

- ۱ - عفونت
- ۲ - دیابت
- ۳ - وضعیت تغذیه‌ای مثلاً کمبود ویتامین C و سوءتغذیه
- ۴ - گلوکوکورتیکوئیدها (استروئیدها) باعث مهار تولید $TGF-\beta$ و کاهش فیبروز می‌شوند البته در مواردی مثل عفونت قریه به عنوان دارو تجویز می‌شوند تا مانع کدورت قریه شوند.
- ۵ - عوامل مکانیکی مثل فشار موضعی یا پیچ‌خوردگی
- ۶ - خون‌رسانی ضعیف ناشی از آرتریواسکلروز و دیابت یا واریس
- ۷ - اجسام خارجی
- ۸ - نوع و حجم آسیب بافتی مثلاً در بافت‌های غیرقابل تکثیر الزاماً اسکار تشکیل می‌شود.
- ۹ - محل آسیب و خصوصیات بافتی مثلاً در التهاب حفرات بدن آگزوداهای کوچک جذب می‌شوند ولی آگزوداهای بزرگ جذب نشده و سازمان‌یابی می‌گردد و در نهایت اسکار فیبروزه تشکیل می‌گردد.

ترمیم غیرطبیعی زخم و اسکار

عوارض ترمیم بافت ناشی از اختلال در اجزاء زیر است:

A) نقص در التیام و اسکار نا کافی در زخم‌های مزمن

مثال‌های زخم‌های مزمن عبارتند از:

- ۱ - زخم‌های وریدی اندام تحتانی: ناشی از نارسایی احتقانی قلب یا واریس در افراد مسن است. رسوب هموسیدرین در این زخم‌ها شایع است.

می‌کند و تولید کلاژن و فیبرونکتین را افزایش داده و با مهار آنزیم MMP تجزیه ECM را کاهش می‌دهد.

$TGF-\beta$ در تشکیل اسکار پس از آسیب و ایجاد فیبروز ریه، کلیه و کبد پس از التهاب مزمن نقش دارد. $TGF-\beta$ آثار ضد التهابی نیز دارد و باعث مهار تکثیر لنفوسیت‌ها می‌شود.

بازآرایی بافت همبند

پس از تشکیل اسکار، بازآرایی رخ می‌دهد تا استحکام آن افزایش یابد و جمع شود.

این استحکام از طریق پیوندهای متقاطع کلاژن و افزایش اندازه الیاف کلاژن است. همچنین کلاژن نوع III به تدریج تبدیل به نوع I می‌شود که قابلیت ارتجاعی بیشتری دارد.

نکته مهم: زخم‌های پوستی معمولاً در عرض ۳ ماه به ۷۰٪ تا ۸۰٪ استحکام اولیه می‌رسند.

با گذشت زمان بافت همبند و اسکار تجزیه می‌شود. تجزیه کلاژن توسط متالوپروتئیناز ماتریکس (MMP) انجام می‌گیرد. MMPها برای فعالیت خود به یون‌های فلزی (مثل روی) نیاز دارند.

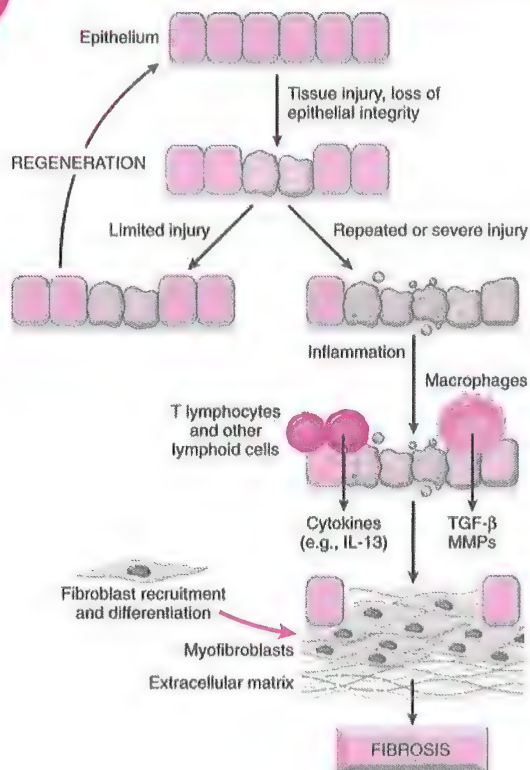
MMPها توسط سلول‌های مثل فیبروبلاست‌ها، ماکروفاژ، نوتروفیل و سلول سینه‌ویال اپی‌تلیال ترشح می‌شوند و تولید آنها تحت نظارت عوامل رشد است. انواع MMPها عبارتند از:

- ۱ - کلاژناز بینابینی که کلاژن رشته‌ای را می‌شکند (MMP-1, 2, 3)
- ۲ - ژلاتینازها (MMP2, 9) که کلاژن آمورف و فیبرونکتین را تجزیه می‌کند.
- ۳ - استروملیزین‌ها (MMP-3, 10, 11) که پروتئوگلیکان، لامینین و فیبرونکتین و کلاژن بی‌شکل را تجزیه می‌کند.
- البته الاستاز نوتروفیل و کاتپسین G و پلاسمین و سرین پروتئازها نیز ماتریکس را می‌شکنند ولی اهمیت آنها کمتر از MMP است.

نکته مهم: مهارکننده‌های متالوپروتئینازها (TIMP) توسط سلول‌های مزانشیم ساخته می‌شوند و کلاژنازها را غیرفعال می‌کنند. بنابراین اندازه و ماهیت اسکار توسط تعادل بین MMP و TIMP تعیین می‌شود.

ریفت‌شناسی اسکار

ویژگی بافت جوانه‌ای تکثیر فیبروبلاست‌ها و مویرگ‌های جدید



شکل ۳-۹. مکانیسم‌های فیبروز. آسیب بافتی پایدار سبب التهاب مزمن و از بین رفتن ساختار بافت می‌شود. سیتوکاین‌هایی که توسط ماکروفاژها و سایر گلبول‌های سفید تولید شده‌اند مهاجرت و تکثیر فیبروبلاست‌ها و میوفیبروبلاست‌ها و نیز رسوب کلاژن و سایر پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی را تحریک می‌کنند. نتیجه نهایی، جایگزینی بافت طبیعی توسط فیبروز است.

نکته مهم: سلول‌هایی که در پاسخ به $TGF-\beta$ کلاژن می‌سازند در ریه و کلیه میوفیبروبلاست هستند ولی در سیروز کبدی سلول‌های ستاره‌ای شکل می‌باشند.

بیماری‌های فیبروتیک بیماری‌های مزمن و ناتوان کننده هستند که عبارتند از: (۱) سیروز کبدی (۲) اسکلروز سیستمیک (۳) بیماری‌های فیبروز دهنده ریه (فیبروز ایدیوپاتیک ریه، پنوموکونیوزها، فیبروز ناشی از دارو و اشعه) (۴) بیماری انتهایی کلیوی (۵) پریکاردیت فشارنده.

۲ - زخم‌های شریانی: در افراد دچار آترواسکلروز شریان‌های محیطی و همراه با دیابت، ایسکمی شریانی باعث آتروفری و نکروز پوست می‌شود.

۳ - زخم‌های فشاری: بر اثر فشار طولانی بافت‌ها روی استخوان ایجاد می‌شوند مثلاً در افراد مسن و بدون حرکت و محدود به بستر

۴ - زخم‌های دیابتی که پاها را مبتلا می‌کنند: نکروز بافتی و عدم التیام زخم به دلیل بیماری عروق کوچک است که باعث ایسکمی، نوروپاتی و اختلالات متابولیک و عفونت می‌باشد. این ضایعات با زخم اپی‌تلیال و بافت جوانه‌ای وسیع در درم مشخص می‌شوند.

(B) تشکیل اسکار بیش از حد:

تشکیل بیش از حد اجزاء فرآیند ترمیم، باعث اسکار هیپرتروفیک و کلوئید می‌گردد.

اسکار هیپرتروفیک ناشی از تجمع کلاژن بیش از حد است و حاوی میوفیبروبلاست‌های فراوان است. اسکار هیپرتروفیک معمولاً پس از آسیب حرارتی و تروما ایجاد می‌شود که لایه‌های عمقی درم را درگیر می‌کند.

اگر بافت اسکار از مرزهای اولیه زخم فراتر برود **کلوئید** نام دارد.

حالت دیگر تشکیل بیش از حد بافت جوانه‌ای است که به آن گوشت اضافی نیز گفته می‌شود.

(C) ایجاد جمع‌شدگی

انقباض زخم جزء مهمی از فرآیند التیام است ولی اگر تشدید پیدا کند باعث جمع‌شدگی می‌گردد و بدشکلی‌هایی در زخم ایجاد می‌کند. کف دست‌ها و پاها و قدام قفسه سینه مستعد جمع‌شدگی هستند.

نکته: جمع‌شدگی پس از سوختگی شایع است.

فیبروز در اعضای پارانشیمی

فیبروز به معنای رسوب بیش از حد کلاژن و سایر اجزاء ECM در بافت است.

تفاوت فیبروز و اسکار:

فیبروز در جریان بیماری‌های مزمن در اعضای داخلی رخ می‌دهد ولی اسکار معمولاً مربوط به پوست است. فیبروز می‌تواند باعث اختلال عملکرد عضو و نارسایی آن شود.

نکته مهم: سائیتوکاین اصلی در فیبروز $TGF-\beta$ است.

اختلالات همودینامیک، ترومبوآمبولی و شوک

نکته: احتقان مزمن طولانی باعث خورسانی ناکافی و هیپوکسی می شود که در نتیجه باعث مرگ سلول های پارانشیمی و فیبروز می شود.

رشد شناسی احتقان

احتقان حاد ریوی: تجمع خون در مویرگ های آلوئولی همراه با درجانی از ادم دیواره آلوئولی و خونریزی دیده می شود.

احتقان مزمن ریوی: جدار آلوئل ضخیم و فیبروتیک شده و در داخل فضای آلوئل ها ماکروفاژهای حاوی هموسیدرین دیده می شوند که بر اثر فاگوسیتوز گلبول های قرمز ایجاد شده اند.

نکته مهم: به این ماکروفاژها سلول نارسایی قلبی گفته می شود. **احتقان حاد کبدی:** وریدهای مرکزی و سینوزوئیدها متسع شده اند و نکروز هپاتوسیت های مرکزی رخ می دهد، اما هپاتوسیت های اطراف پورت فقط دچار تغییرات چربی می شوند.

احتقان مزمن کبدی غیرفعال: مناطق مرکزی لوپول کبدی ظاهر قهوه ای مایل به قرمز و فرورفته دارند، ولی نواحی محیطی لوپول ها خرمایی رنگ و غیرمحتقن هستند که به این حالت **نمای جوز هندی** گفته می شود (Nutmeg).

همچنین نکروز هپاتوسیت های مرکزی و خونریزی و ماکروفاژهای حاوی هموسیدرین دیده می شوند.

ادم

۶۰٪ وزن بدن را آب تشکیل می دهد که $\frac{2}{3}$ خارج سلولی و $\frac{1}{3}$ آن داخل سلولی است. قسمت عمده آب خارج سلولی مایع بینابینی است.

در شرایط طبیعی جابجایی آب و الکترولیت ها از عروق بافت ها کم است ولی در شرایط پاتولوژیک که باعث تغییر اندوتلیوم، افزایش فشار هیدروستاتیک عروقی یا کاهش پروتئین های پلاسمایی شود این تعادل به هم می خورد و ادم ایجاد می شود. ادم یعنی تجمع مایع ناشی از خروج خالص آب به فضای خارج عروقی. ادم می تواند محدود به اندام تحتانی باشد و یا وسیع بوده باعث پرشدن ریه ها و خفگی شود.

هموستاز: فرآیند لخته شدن خون است که از خونریزی جلوگیری می کند پس هموستاز ناکافی باعث خونریزی می شود. در مقابل انعقاد نابجا باعث ترومبوز یا آمبولی در عروق خونی می شود که می تواند باعث ایسکمی شود.

نکته: سه علت عمده مرگ در کشورهای توسعه یافته انفارکتوس میوکارد، آمبولی ریه و حوادث عروق مغزی (سکته مغزی) هستند.

پرخونی و احتقان

احتقان (Congestion) و پرخونی (hyperemia) به افزایش حجم خون در بافت اشاره دارند. پرخونی فرآیند فعال ناشی از اتساع آرتریولی و افزایش جریان وریدی است. مثلاً در هنگام ورزش یا در محل التهاب که در این حالت بافت قرمزتر از طبیعی است. ولی احتقان فرآیند غیرفعال ناشی از اختلال جریان خون خروجی وریدی است.

احتقان دو نوع دارد: ۱) سیستمیک (مثل نارسایی قلب) ۲) موضعی (انسداد ورید مجزا)

بافت دارای احتقان به رنگ قرمز مایل به آبی (سیانوتیک) است که به دلیل تجمع هموگلوبین فاقد اکسیژن است.

جدول ۴-۱. علل ادم

افزایش فشار هیدروستاتیک

اختلال بازگشت وریدی

نارسایی احتقانی قلب

پریکاردیت فشارنده

آسیت (سیروز کبدی)

انسداد یا فشردگی وریدی

ترومبوز

فشار خارجی (مثلاً توده)

بی‌حرکتی اندام تحتانی همراه با پایین قرار گرفتن اندام به مدت

طولانی

اتساع آرتریولی

حرارت

اختلال تنظیمی نوروهومورال

کاهش فشار اسمزی پلاسما (هیپروتنینمی)

گلومولوپاتی‌های از دست‌دهنده پروتئین (سندرم نفروتیک)

سیروز کبد (آسیت)

سوءتغذیه

گاستروانتروپاتی از دست‌دهنده پروتئین

انسداد لنفاتیک

التهابی

نئوپلاسم

پس از جراحی

پس از پرتوتابی

احتباس سدیم

دریافت بیش از حد نمک همراه با نارسایی کلیوی

افزایش بازجذب توبولی سدیم

کاهش خون‌رسانی کلیوی

افزایش ترشح رنین - آنژیوتنسن - آلدوسترون

التهاب

التهاب حاد

التهاب مزمن

آنژیوزنز

نکته: پلاسمای خون فقط ۵٪ مایع بدن را تشکیل می‌دهد.

ادم به معنای تجمع مایع در خارج عروق و در بافت‌ها است.

نکته: اگر مایع در حفرات بدن تجمع یابد **افیوژن** نام دارد که چند نوع دارد:

(A) افیوژن مایع پلور (هیدروتوراکس)

(B) افیوژن پریکارد (هیدروپریکارد)

(C) افیوژن حفره صفاقی (هیدروپریتون یا آسیت)

نکته مهم: به ادم شدید و منتشر بدن همراه با تورم بافت‌های زیرجلدی و تجمع مایع در حفرات بدن **آنازارک** اطلاق می‌شود.

ادم دارای علل التهابی و غیرالتهابی می‌باشد.

علل ادم غیرالتهابی عبارتند از:

۱ - افزایش هیدروستاتیک عروقی

۲ - کاهش فشار اسمزی کلئیدی عروق ناشی از کاهش

پروتئین‌های پلاسما

مایع ادم در این موارد **ترانسودا** نام دارد، یعنی کم پروتئین

است. برعکس در ادم التهابی مایع ادم **اگزوداتیو** و غنی از

پروتئین با وزن مخصوص بالا است.

نکته مهم: مقدار وزن مخصوص کمتر از ۱۰۱۲ برای ترانسودا و بالاتر از ۱۰۱۲ برای اگزودا تعریف شده‌اند.

افزایش فشار هیدروستاتیک

افزایش فشار هیدروستاتیک عمدتاً ناشی از اختلال بازگشت

وریدی است. اگر افزایش فشار ناشی از ترومبوز وریدی عمقی

باشد مثلاً در اندام تحتانی، ادم محدود به اندام ایجاد می‌کند. ولی

در نارسایی احتقانی قلب افزایش فشار منتشر وریدی رخ می‌دهد

که ادم سیستمیک ایجاد می‌کند.

کاهش برون‌ده قلب باعث احتقان وریدی سیستمیک

می‌شود. همچنین خون‌رسانی کلیه را کاهش داده و محور رنین -

آنژیوتانسین - آلدوسترون را فعال می‌کند که باعث احتباس سدیم

و آب می‌شود (هیپرآلدوسترونیزم ثانویه) و سپس این چرخه

معیوب ادامه می‌یابد و باعث احتباس مایع و بدتر شدن ادم ریه

می‌شود. درمان ادم در این حالت محدودیت نمک، مصرف

دیورتیک‌ها و آنتاگونیست‌های آلدوسترون می‌باشد.

نکته: افزایش فشار هیدروستاتیک با شیوع کمتر ناشی از اتساع

آرتریولی مثلاً بر اثر گرما می‌باشد.

کاهش فشار اسمزی پلاسما

کاهش غلظت آلبومین پلاسما باعث کاهش فشار اسمزی و

خروج مایع می‌شود. آلبومین نیمی از پروتئین پلاسما است. مهم‌ترین علت حذف آلبومین سندرم نفروتیک است، زیرا آلبومین در ادرار دفع می‌شود. علل دیگر از دست رفتن آلبومین

بیماری کبدی مثل سیروز و سوء‌تغذیه پروتئین است.

می‌شوند و در اثر فشار به مجسمه مسطح می‌گردند.

انسداد لنفاوی

انسداد لنفاوی بازجذب مایع از فضاهای بینابینی را مختل می‌کند. معمولاً انسداد موضعی است و به دلیل التهاب یا تئوپلاسم رخ می‌دهد. مثلاً انگل فیلاریازیس می‌تواند باعث فیبروز گره‌های لنفاوی و لنفاتیک ناحیه اینگوینال شود که باعث ادم اندام تحتانی و دستگاه تناسلی خارجی می‌شود که الفانتیازیس نام دارد.

وضعیت دیگر در کارسینوم پستان است که انسداد لنفاتیک‌ها باعث ادم پوست می‌شود و یک نمای مشخص فرورفتگی‌های ظریف ایجاد می‌کند که **پوداورانژ (پوست پرتقال)** نام دارد.

نکته مهم: لنف ادم ممکن است در زنان مبتلا به سرطان پستان که تحت عمل برداشتن غدد لنفاوی زیر بغل و یا پرتودرمانی قرار گرفته‌اند رخ دهد.

احتباس سدیم و آب

در بیماری‌های کلیه مثل گلودولونفریت پس از استرپتوکوکی (PSGN) و نارسایی حاد کلیه دیده می‌شود.

ریفت‌شناسی ادم

ادم به صورت روشن‌شدن و جداشدن ماتریکس خارج سلولی دیده می‌شود. شایع‌ترین محل‌های ادم بافت زیرجلدی، ریه‌ها و مغز است.

ادم زیرجلدی: در حالت ایستاده در اندام تحتانی و در حالت خوابیده در ناحیه ساکروم شایع‌تر است که به این حالت وابسته گفته می‌شود.

نکته: فشار دادن انگشت روی بافت زیرجلدی ادماتو اثر انگشت را بجا می‌گذارد که ادم گوده‌گذار نام دارد.

ادم ناشی از اختلال کلیه و سندرم نفروتیک: معمولاً در بافت‌های شل (مثل پلک) دیده می‌شود.

ادم ریوی: ریه‌ها حاوی مایع کف‌آلود و گاهی خون می‌شوند که مخلوطی از هوا یا مایع و گلوبول‌های قرمز است. وزن ریه‌ها تا ۳ برابر افزایش می‌یابد.

ادم مغزی: ممکن است کانونی باشد که ناشی از آبسه یا تومور است و یا ممکن است منتشر باشد.

نکته: در ادم منتشر مغزی شیارهای مغز باریک و شکنج‌ها متورم

ویژگی‌های بالینی ادم

ادم زیرجلدی می‌تواند نشانه بیماری قلبی یا کلیوی باشد. ادم باعث اختلال در ترمیم زخم یا پاکسازی عفونت شود. علل ادم ریوی:

۱ - نارسایی بطن چپ (شایع‌ترین)

۲ - نارسایی کلیه

۳ - سندرم زجر تنفسی حاد

۴ - بیماری‌های التهابی و عفونی ریه

ادم ریوی باعث اختلال اکسیژن‌رسانی و عفونت ریه می‌شود.

ادم مغزی باعث هرنی مغز از فورامن مگنوم می‌شود و باعث فشار به ساقه مغز و در نتیجه اختلال در مراکز اصلی مغز می‌گردد.

خونریزی

به معنای خروج خون از رگ‌ها که اغلب به دلیل آسیب جدار رگ یا اختلال در لخته‌شدن خون است. علل خونریزی شامل احتقان مزمن بافتی، ضربه، آترواسکلروز، التهاب و اختلالات انعقادی می‌باشند.

اشکال بالینی خونریزی عبارتند از:

۱ - **خونریزی درون بافت به صورت هماتوم**

هماتوم اگر وسیع باشد مثلاً هماتوم خلف صفاقی ناشی از پارگی آنوریسم آئورت باعث مرگ می‌گردد.

خونریزی در حفرات بدن هموتوراکس، هموپریکار، هموپریوتون یا هماتروز نام دارند.

۲ - **پتشی** به معنای خونریزی کوچک (با قطر ۱-۲ میلی‌متر) به داخل پوست و غشاهای مخاطی و سروز است.

علل پتشی عبارتند از: ترومبوسیتوپنی، اختلال عملکرد پلاکتی و فقدان حمایت دیواره عروقی مثلاً در کمبود ویتامین C.

۳ - **پورپورا:** خونریزی بزرگتر (۳ تا ۵ میلی‌متر)

علل پورپورا همان علل پتشی هستند و همچنین تروما، واسکولیت و افزایش شکنندگی عروقی نیز مطرح هستند.

۴ - **اکیموز:** هماتوم زیرجلدی بزرگتر (۱ تا ۲ سانتی‌متر)

است (کبودی). تغییر رنگ کبودی ناشی از تبدیل هموگلوبین به بیلی‌روبین (آبی مایل به سبز) و در نهایت هموسیدروز (رنگ قهوه‌ای طلایی) است.

پلاکت‌ها

پلاکت باعث تشکیل توبی اولیه، فراهم کردن سطح اتصال و تغلیظ عوامل انعقادی می‌شوند.

پلاکت‌ها قطعات بدون هسته دیسکی شکل هستند که از مگاکاریوسیت‌های مغز استخوان حاصل می‌شوند. پلاکت‌ها دو نوع گرانول سیتوپلاسمی دارند.

(A) گرانول α مولکول چسبندگی سلکتین P را بروز می‌دهند و حاوی فیبرینوژن، فاکتور V و vWF و فیبرونکتین و فاکتور ۴ پلاکتی، PDGF و β -TGF هستند.

(B) گرانول متراکم (یا دلتا) حاوی ADP و ATP و کلسیم یونیزه و سروتونین و اپی نفرین هستند.

به دنبال آسیب عروق پلاکت‌ها در تماس با اجزاء بافت همبند مثل اندوتلیوم زیر کلاژن و vWF قرار می‌گیرند. سلسله وقایع انعقاد به صورت زیر می‌باشد:

۱ - چسبندگی پلاکتی. توسط vWF رخ می‌دهد. vWF واسطه اتصال گیرنده سطح پلاکتی GPIIb و کلاژن زیر اندوتلیوم است. اختلالات ارثی vWF در این مرحله اثر می‌گذارند.

۲ - پلاکت‌ها. به دنبال چسبندگی تغییر یافته و به صورت اشکال خاردار در می‌آیند. تمایل گیرنده پلاکتی GPII/III فیبرینوژن افزایش می‌یابد و فسفولیپیدهای دارای بار منفی به سطح پلاکت منتقل می‌شوند که این فسفولیپیدها به عنوان هسته‌ای برای کمپلکس فاکتور انعقادی هستند.

۳ - ترشح محتویات گرانولی. عوامل انعقادی ترومبین و ADP باعث فعالسازی پلاکت می‌شوند. ترومبین پلاکت را از طریق گیرنده جفت شونده با G پروتئین فعال می‌کند که گیرنده فعال شده با پروتئاز (PAR) نام دارد. ADP نیز از گرانول‌های متراکم ترشح می‌شود. این عوامل باعث فراخوانی بیشتر پلاکت‌ها می‌شوند. همچنین پلاکت‌های فعال ترومبوکسان A2 تولید می‌کنند که القا کننده تجمع پلاکتی است.

نکته مهم: اسپیرین با مهار سیکلواکسیژناز که برای تولید TXA2 لازم است باعث اختلال انعقادی می‌شود.

۴ - تجمع پلاکتی: به دلیل اتصال فیبرینوژن به GPIIb/IIIa است. نقایص ارثی در این گیرنده باعث ترومباستنی گلازمن می‌شود.

موج اولیه تجمع پلاکتی برگشت پذیر است ولی ترومبین با فعال سازی و تجمع بیشتر پلاکت‌ها باعث انقباض پلاکتی برگشت ناپذیر می‌شود.

اهمیت بالینی خونریزی به حجم خون و سرعت آن بستگی دارد.

اگر تا ۲۰٪ حجم خون از دست برود آثار کمی دارد ولی بیش از ۲۰٪ باعث شوک می‌شود.

نکته: خونریزی خارجی مزمن یا راجعه (زخم پپتیک یا قاعدگی) منجر به کم خونی فقر آهن می‌شود. برعکس، خونریزی داخلی (مثل هماتوم) باعث فقر آهن نمی‌شوند زیرا آهن دوباره باز جذب می‌شود.

هموستاز طبیعی

فرآیند تنظیم شده بین پلاکت و عوامل انعقادی و اندوتلیوم است. توالی وقایع هموستاز طبیعی عبارتند از:

۱ - **انقباض آرتریولی** که اولین واکنش است. علل آن مکانیسم‌های نوروزنیک و همچنین تولید اندوتلین (ماده تنگ کننده عروقی) از اندوتلیوم است.

۲ - **هموستاز اولیه:** به دنبال آسیب اندوتلیوم، فاکتور فون ویلبراند (vWF) و کلاژن زیر اندوتلیوم نمایان می‌شود و منجر به چسبندگی و فعال شدن پلاکت‌ها می‌شود.

نکته: پلاکت‌های فعال شده از حالت گرد به صورت مسطح با برجستگی خار مانند تبدیل می‌شوند. فعال شدن پلاکت‌ها سبب آزاد شدن گرانول‌های ترشحی می‌شود و بر اثر اتصال پلاکت‌ها به یکدیگر توبی اولیه تشکیل می‌شود.

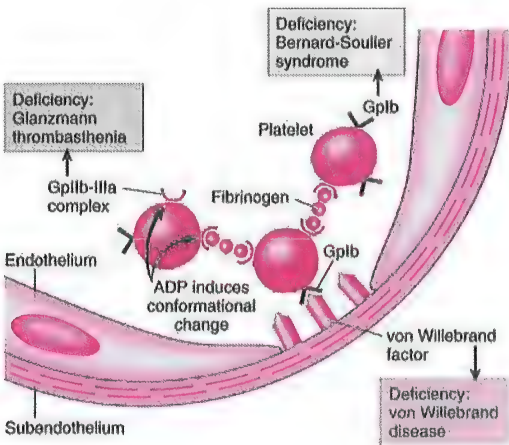
۳ - **هموستاز ثانویه (رسوب فیبرین):** به دنبال آسیب عروقی فاکتور بافتی نمایان می‌شود. این ماده یک گلیکوپروتئین پیش‌انعقادی متصل به غشاء است که در عضله صاف و فیبروبلاست‌های زیر اندوتلیوم ساخته می‌شود. فاکتور بافتی به فاکتور VII متصل و آن را فعال می‌کند و آبشار وقایع بعدی باعث تشکیل ترومبین می‌شود. ترومبین فیبرینوژن محلول را به فیبرین نامحلول می‌کند (بنابراین هموستاز ثانویه انجام می‌شود).

۴ - **پایدار شدن لخته و باز جذب آن.** فیبرین و تجمعات پلاکتی دچار انقباض می‌شوند تا یک توبی جامد دائمی تشکیل شود. سپس مکانیسم‌های معکوس (مثل فعال کننده پلاسمینوژن، tPA) به کار می‌افتند تا لخته را محدود کنند.

نکته مهم: تنظیم کننده اصلی و مرکزی هموستاز سلول‌های اندوتلیال هستند. تعادل بین فعالیت ضد انعقادی و پیش‌انعقادی در اندوتلیوم تشکیل یا انحلال لخته را تعیین می‌کند.

علل فعال شدن اندوتلیوم عبارتند از: (۱) تروما (۲) پاتوژن‌ها (۳) نیروهای همودینامیک (۴) واسطه‌های پیش‌انتهایی.

شکل ۱-۴. هموستاز طبیعی. A. پس از آسیب عروقی، عوامل نوروهومورال موضعی موجب القای انقباض عروقی موقتی می‌شوند. **B.** پلاکت‌ها از طریق گیرنده گلیکوپروتئین GPIIb (به فاکتور ون - ویلبراند (vWF) روی ماتریکس خارج سلولی (ECM) نمایان شده، می‌چسبند و فعال می‌شوند، و سپس تغییر شکل می‌دهند و محتوای گرانول‌ها را آزاد می‌کنند. آزاد شدن ADP و ترومبوکسان A_2 (TXA_2) باعث تجمع بیشتر پلاکتی (از طریق اتصال فیبرینوژن به گیرنده پلاکتی GPIIb-IIIa) می‌شود و تویی هموستازی اولیه را تشکیل می‌دهد. **C.** فعال شدن موضعی آبشار انعقادی (شامل فاکتور بافتی و فسفولیپیدهای پلاکتی) باعث پلیمریزاسیون فیبرین می‌شود و پلاکت‌ها را در داخل تویی هموستازی ثانویه نهایی، "سیمانی" می‌کند. **D.** مکانیسم‌های تنظیم در جهت مخالف، که با واسطه فعال کننده پلازمینوژن بافتی (t-PA)، یک محصول فیبرینولیتیک) و ترومبومودولین انجام می‌گیرند، فرآیند هموستازی را به موضع آسیب محدود می‌نمایند.

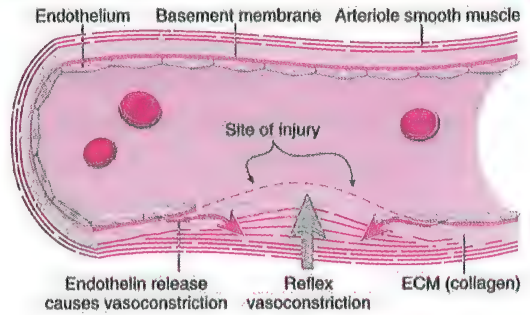


شکل ۲-۴. چسبندگی و تجمع پلاکتی. فاکتور ون ویلبراند به صورت پل ارتباطی میان کلاژن زیر اندوتلیوم و گیرنده پلاکتی گلیکوپروتئین (GPIIb) عمل می‌کند. تجمع پلاکتی با اتصال فیبرینوژن به گیرنده‌های GPIIb-IIIa پلاکتی روی پلاکت‌های متفاوت انجام می‌گیرد. کمبودهای مادرزادی در گیرنده‌های مختلف یا مولکول‌های پل زنده باعث بیماری‌هایی می‌شوند که در کادرهای رنگی نشان داده شده‌اند. ADP ، آدنوزین دی‌فسفات.

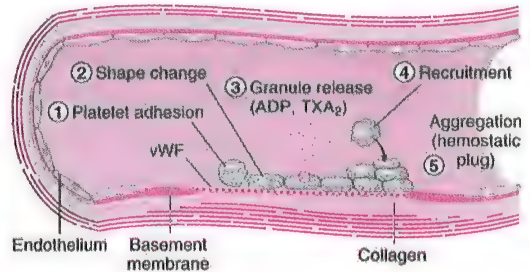
آبشار انعقادی

آبشار انعقادی سلسله واکنش‌های آنزیمی تشدید شونده است که نهایتاً منجر به تشکیل لخته فیبرینی می‌گردد.

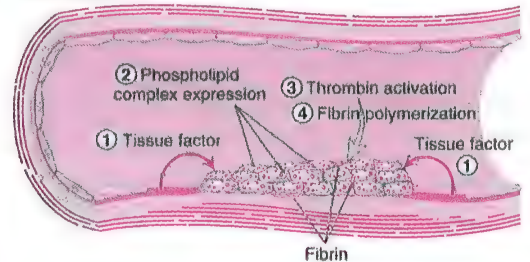
A. VASOCONSTRICTION



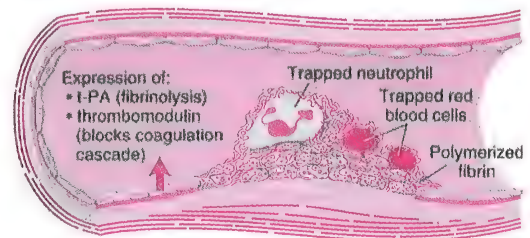
B. PLATELET ACTIVATION AND AGGREGATION



C. ACTIVATION OF CLOTTING FACTORS AND FORMATION OF FIBRIN

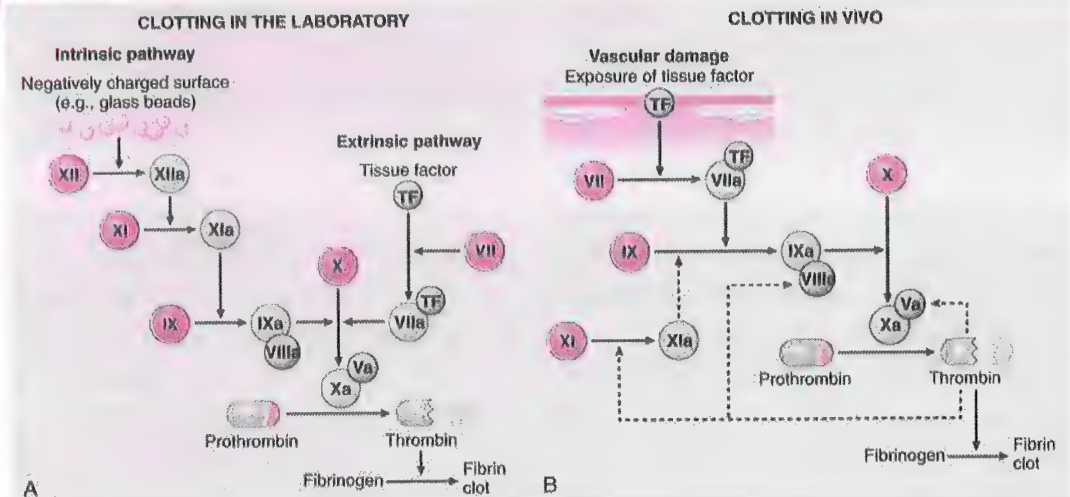


D. CLOT RESORPTION



ترومبین فیبرینوژن را به فیبرین نامحلول تبدیل می‌کند و تویی هموستاتیک ثانویه نهایی را ایجاد می‌کند.

نکته مهم: گلبول‌های سفید از طریق P سلکتین به پلاکت‌های فعال می‌چسبند.



شکل ۳-۴. آبشار انعقادی در آزمایشگاه و در داخل بدن. A. در آزمایشگاه با افزودن فسفولیپیدها، کلسیم و نیز موادی با بار منفی مثل خرده‌های شیشه (در مسیر داخلی) یا فاکتور بافتی (در مسیر خارجی) فرایند لخته‌شدن آغاز می‌شود. B. در بدن انسان، فاکتور بافتی آغازکننده اصلی انعقاد است که توسط یک حلقه فیدبک شامل ترومبین (خط نقطه‌چین) تقویت می‌شود. پلی‌پپتیدهای قرمز رنگ فاکتورهای غیر فعال هستند. پلی‌پپتیدهای سبز تیره فاکتورهای فعال هستند و پلی‌پپتیدهای سبز روشن به کوفاکتورها مربوط می‌باشند.

(مثل خرده شیشه) که فاکتور ۱۲ را فعال می‌کند به فسفولیپیدها و کلسیم آغاز می‌شود و زمان تشکیل لخته ثبت می‌شود.

نکته مهم: فاکتور ۲ همان پروترومبین و فاکتور ۱۲ همان فاکتور هاگمن می‌باشد.

نکته مهم:

(A) کمبود فاکتورهای ۵، ۷، ۸، ۹ و ۱۰ با اختلالات خونریزی دهنده متوسط تا شدید همراهند.

(B) کمبود فاکتور ترومبین با حیات منافات دارد.

(C) کمبود فاکتور ۱۱ با خونریزی خفیف همراه است.

(D) کمبود فاکتور ۱۲ باعث خونریزی نمی‌شود و حتی ممکن است با ترومبوز همراه باشد چرا که این فاکتور در مسیر فیبرینولیز فعال است.

نکته مهم: در داخل بدن انسان فاکتور بافتی اصلی‌ترین آغاز کننده انعقاد است و کمپلکس فاکتور بافتی با فاکتور ۷ مهم‌ترین فعال کننده فاکتور ۹ است و کمپلکس فاکتور ۹ با فاکتور ۸ مهم‌ترین فاکتور فعال کننده فاکتور ۱۰ است.

نکته مهم: ترومبین می‌تواند فاکتورهای ۱۱، ۵ و ۸ را فعال کند و باعث تقویت آبشار انعقاد شود.

مهم‌ترین فاکتور انعقادی ترومبین است زیرا فعالیت‌های

هر مرحله از آبشار شامل ۳ عضو است:

۱ - آنزیم (فاکتور انعقادی فعال شده)

۲ - سوبسترا (پروآنزیم غیر فعال یک فاکتور انعقادی)

۳ - کوفاکتور (تسریع کننده واکنش)

اجزاء فوق روی سطح فسفولیپید بار منفی جمع می‌شوند که توسط پلاکت فراهم شده است. این کمپلکس به کلسیم نیز وابسته است.

نکته مهم: کلسیم به اسید گلوتامیک فاکتورهای ۲ و ۷ و ۹ و ۱۰ متصل می‌شود که این واکنش به ویتامین K نیاز دارد.

نکته مهم: داروی کومادین به عنوان ضد انعقاد آنتاگونیست ویتامین K است.

آبشار انعقادی دارای دو مسیر داخلی و خارجی است.

۱ - آزمایش زمان پروترومبین (PT) پروتئین‌های مسیر خارجی (فاکتورهای ۵ و ۷ و ۱۰ و ۲ و فیبرینوژن) را ارزیابی می‌کند. در این آزمایش فاکتور بافتی و فسفولیپیدها و کلسیم به پلاسما افزوده می‌شوند.

۲ - زمان نسبی ترومبوپلاستین (PTT) عملکرد مسیر داخلی (فاکتورهای ۱۲، ۱۱، ۹، ۸، ۱۰، ۵ و ۲ و فیبرینوژن) را بررسی می‌کند. این آزمایش با افزودن ذرات دارای بار منفی

آنزیمی مختلف دارد که عبارتند از:

- ۱ - تبدیل فیبرینوژن به فیبرین با اتصالات متقاطع
 - ۲ - فاکتور ۱۳ را فعال می‌کند که باعث پایداری تپوی هموستاتیک می‌شود.
 - ۳ - فعال‌سازی پلاکت زیرا ترومبین گیرنده فعال شده توسط پروتئاز (PAR) را فعال می‌کند.
 - ۴ - فعال‌شدن گیرنده PAR که باعث آثار پیش‌التهابی و آنژیوژنز می‌شود.
 - ۵ - آثار ضد انعقادی. ترومبین مانع از گسترش لخته به نواحی دیگر می‌شود.
 - ۶ - فعال کردن فاکتورهای ۱۱ و ۵ و ۸
- عوامل محدود کننده انعقاد عبارتند از:**

- ۱ - رفیق شدن خون که به دنبال عبور خون از محل لخته انجام می‌شود.
 - ۲ - نیاز به فسفولیپیدهای با بار منفی برای انعقاد وجود دارد که توسط جریان خون حذف می‌شوند.
 - ۳ - فعال‌شدن آبشار فیبرینولیتیک که در این مسیر فیبرین توسط پلاسمین تجزیه می‌شود.
- بر اثر کاتابولسم آنزیمی پلاسمینوژن از مسیر وابسته به فاکتور ۱۲ و یا فعال‌کننده‌های پلاسمینوژن، پلاسمین حاصل می‌شود. پلاسمین فیبرین را تجزیه می‌کند.
- نکته مهم:** مهم‌ترین فعال‌کننده پلاسمینوژن t-PA است که توسط سلول‌های اندوتلیال ساخته می‌شود. همین دلیل t-PA را به یک عامل درمانی برای فیبرینولیز تبدیل کرده است.
- نکته مهم:** مهارکننده پلاسمین α یک پروتئین پلاسمایی است که فعالیت پلاسمین را تنظیم می‌کند.

- ۴ - مهارکننده‌های انعقاد مثل فاکتور آنتی‌ترومبین III که توسط مولکول‌های شبه‌هپارینی روی اندوتلیوم تقویت می‌شود.
 - ۵ - بیان ترومبومودولین روی سلول‌های اندوتلیوم طبیعی که به ترومبین متصل و آن را تبدیل به ضد انعقاد می‌کند.
- نکته بسیار مهم:** مهم‌ترین شروع‌کننده آبشار انعقادی در بدن فاکتور بافتی آزاد شده در محل آسیب است.
- نکته بسیار مهم:** تجزیه فیبرین باعث تولید محصولات تجزیه فیبرینوژن می‌شود که محصولات شکست فیبرین (FDP) نام دارند و در رأس آنها D-dimerها قرار دارند. این مواد نشانگرهای مهم برای ارزیابی بالینی وضعیت ترومبوتیک هستند.

اندوتلیوم

سلول‌های اندوتلیال دارای ویژگی‌های ضد انعقادی زیر هستند:

- ۱ - آثار مهارری روی پلاکت‌ها - اندوتلیوم مانند سدی از تماس پلاکت‌ها با vWF و کلاژن زیر اندوتلیوم ممانعت می‌کند.

همچنین اندوتلیوم عوامل ضد تجمع پلاکت زیر را تولید می‌کند: پروستاگلندین (PGI₂) و اکسید نیتریک (NO) و آدنوزین دی‌فسفاتاز. همچنین اندوتلیال‌ها باعث تغییر شکل ترومبین شده و از فعالیت انعقادی آن جلوگیری می‌کنند.

- ۲ - آثار ضد انعقادی یعنی از تماس فاکتورهای انعقادی با فاکتور بافتی جدار عروق جلوگیری می‌کند. همچنین اندوتلیوم مواد ضد انعقادی زیر را رها می‌کند: ترومبومودولین، گیرنده پروتئین C، مولکول‌های شبه‌هپارینی و مهارکننده مسیر فاکتور بافتی. ترومبومودولین به ترومبین متصل می‌شود و آن را غیرفعال می‌کند. گیرنده پروتئین C به پروتئین C متصل می‌شود که این کمپلکس ترومبین را می‌شکند و غیرفعال می‌کند. همچنین پروتئین C را می‌شکند و فعال می‌کند. پروتئین C وابسته به ویتامین K است و به کوفاکتور پروتئین S نیاز دارد. کمپلکس پروتئین S/C یک مهارکننده قوی برای فاکتورهای انعقادی ۵ و ۸ است. همچنین مولکول‌های شبه‌هپارینی سطح اندوتلیوم به آنتی‌ترومبین III متصل و آن را فعال می‌کند که نهایتاً ترومبین و فاکتورهای ۹، ۱۰، ۱۱ و ۱۲ را غیرفعال می‌کند.

نکته مهم: داروی هپارین باعث تحریک فعالیت آنتی‌ترومبین III می‌شود.

مهارکننده مسیر بافتی (TFPI) نیز به پروتئین S به عنوان کوفاکتور نیاز دارد و به کمپلکس فاکتور بافتی/ فاکتور ۷ متصل شده آن را مهار می‌کند.

- ۳ - آثار فیبرینولیتیک: سلول‌های اندوتلیال t-PA تولید می‌کند که یک عامل اساسی فیبرینولیز است.

ترومبوز

ترومبوز ۳ عامل اصلی دارد:

- ۱ - **آسیب اندوتلیال:** باعث فعال‌سازی پلاکت‌ها شده و زمینه‌ساز ترومبوز قلب و شریان‌ها می‌شود. لخته‌های قلبی و شریان غنی از پلاکت است.
- آسیب اندوتلیال باعث نمایان‌شدن vWF و فاکتور بافتی می‌شود و لخته را آغاز می‌کند. عللی که باعث فعال‌سازی اندوتلیوم به سمت لخته می‌شوند عبارتند از: آسیب فیزیکی، عفونت، جریان خون غیرطبیعی، واسطه‌های التهابی، هیپرکلسترولمی،

ترومبوز وریدی است نه شریانی. افزایش انعقادپذیری ممکن است اولیه (ارثی) یا ثانویه (اكتسابی) باشد. علل اولیه:

(A) جهش فاکتور V (فاکتور V لیدن) در ۲ تا ۱۵٪ سفیدپوستان وجود دارد که باعث ایجاد مقاومت در فاکتور V نسبت به پروتئولیز توسط پروتئین C می‌شود. در این بیماران DVT راجعه شایع است.

(B) جابجایی نوکلئوتید G به A در ناحیه ژن پروترومبین (۱ تا ۲ درصد جمعیت) باعث افزایش رونویسی پروترومبین و افزایش خطر ترومبوز وریدی می‌شود.

(C) افزایش هموسیستین به دلیل پیوندهای تیواستری بین هموسیستین و فیبرینوژن، باعث ترومبوز می‌شود. افزایش ارثی هموسیستین ناشی از کمبود ارثی سیستاتین بتا سنتاز است.

(D) وضعیت‌های کمتر شایع مثل کمبود آنتی‌ترومبین III و پروتئین C و S.

نکته مهم: علل ارثی انعقادپذیری باید در بیماران زیر ۵۰ سال دچار ترومبوز مدنظر قرار گیرند. علل ثانویه:

(A) نارسایی قلبی یا تروما

(B) مصرف داروهای ضد بارداری خوراکی یا افزایش استروژن در بارداری به دلیل افزایش تولید فاکتورهای انعقادی و کاهش آنتی‌ترومبین C باعث انعقادپذیری می‌شوند.

(C) در سرطان منتشر، آزادشدن محصولات پیش‌انعقادی مثل موسین از آنوکارسینوم باعث افزایش استعداد ترومبوز است.

(D) با افزایش سن به دلیل افزایش تجمع پلاکتی و کاهش PGI، افزایش انعقاد دیده می‌شود.

(E) سیگارکشیدن

(F) چاقی

از میان علل اکتسابی انعقادپذیری دو مورد نیاز به توجه ویژه‌ای دارند:

(A) ترومبوسیتونی القا شده با هیپارین (HIT). این بیماری در ۵٪ بیماران تحت درمان با هیپارین شکسته نشده رخ می‌دهد و باعث القای اتوانتی‌بادی‌هایی می‌شود که به هیپارین و فاکتور ۴ پلاکتی متصل می‌شوند. این آنتی‌بادی‌ها به سطوح پلاکت و اندوتلیال متصل شده و باعث فعالسازی تجمع پلاکتی می‌شوند.

نکته مهم: فرآورده‌های جدید هیپارین شکسته شده با وزن

هموسیستینی، دود سیگار.

(A) تغییرات مهم پیش‌انعقادی اندوتلیال: کاهش بیان ترومبومودولین باعث تحریک پلاکت و تقویت التهاب از طریق بیان PAR روی پلاکت‌ها می‌شود. همچنین بیان پروتئین C و مهارکننده‌های فاکتور بافتی کاهش می‌یابد.

(B) آثار ضد فیبرینولیز: سلول‌های اندوتلیال فعال شده، مهارکننده فعال کننده پلاسمینوژن (PAI) را ترشح می‌کنند که فیبرینولیز را مهار می‌کنند و باعث تشکیل لخته می‌شوند.

۲- جریان خون غیرطبیعی

جریان خون متلاطم و بی‌نظم باعث آسیب اندوتلیال و کانون‌های موضعی استاز خون شده و در ایجاد ترومبوز شریانی و قلبی نقش دارد.

نکته مهم: جریان خون طبیعی تیغه‌ای (لامینار) است ولی جریان خون متلاطم غیرطبیعی است.

جریان خون متلاطم و استاز خون اثرات زیر را دارند:

(A) فعال‌شدن اندوتلیال از طریق تغییر بیان ژن‌های اندوتلیال

(B) استاز باعث افزایش تماس پلاکت‌ها با اندوتلیوم می‌گردد.

(C) استاز شستشوی فاکتورهای انعقادی را کند می‌کند.

جریان خون متلاطم و استاز در وضعیت‌های زیر باعث ترومبوز می‌شوند:

(A) پلاکت‌های آترواسکلروتنیک زخمی که باعث جریان متلاطم می‌شوند.

(B) اتساع غیرطبیعی آئورت و شریان‌ها که آنوریسم نام دارند.

(C) انفارکتوس حاد میوکارد که باعث ترومبوز دیواره‌ای می‌شود.

(D) بازآرایی بطن به دنبال انفارکتوس بطنی باعث ترومبوز دیواره‌ای می‌شود.

(E) تنگی میترال (مثل دریچه روماتیسمی قلب) باعث گشادی دهلیز چپ و استاز می‌شود.

(F) سندرم هیپرویسکوزیته (مثل پلی‌سیتمی ورا)

(G) وجود سلول‌های بد شکل در خون در آنمی داسی شکل

۳- افزایش انعقادپذیری

به معنای تمایل بالا و غیرطبیعی خون برای لخته‌شدن است.

نکته مهم: برعکس حالت قبل، افزایش انعقادپذیری عامل خطر

جدول ۲-۴. حالات افزایش انعقادپذیری

اولیه (ژنتیکی)
شایع (بیش از ۱٪ جمعیت)
جهش فاکتور V (جهش G1691A، فاکتور V لیدن)
جهش پروترومبین (وارانت G20210A)
افزایش سطح فاکتور VIII، IX، یا XI یا فیبرینوژن
نادر
کمبود آنتی ترومبین III
کمبود پروتئین C
کمبود پروتئین S
بسیار نادر
نقایص فیبرینولیز
هوموسیستینوری هموزیگوت (کمبود سیستم β سنتتاز)
ثانویه (اکتسابی)
خطر زیاد برای ترومبوز
بی‌حرکتی یا استراحت در بستر به مدت طولانی
انفارکتوس میوکارد
فیبریلاسیون دهلیزی
آسیب بافتی (جراحی، شکستگی، سوختگی)
سرطان
دریچه‌های مصنوعی قلب
انعقاد منتشر داخل عروقی
ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین
سندرم آنتی‌بادی آنتی‌فسفولیپید
خطر کم برای ترومبوز
کاردیومیوپاتی
سندرم نفروتیک
وضعیت‌های هیپراستروژنیک (بارداری و دوره پس از زایمان)
مصرف قرص‌های ضد بارداری خوراکی
آنتی سلول داسی
سیگار کشیدن

مولکولی پایین با شیوع کمتری این حالت را ایجاد می‌کنند.
(B) سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید (سندرم ضد انعقاد لوپوسی)

دارای تظاهرات گوناگون مثل ترومبوز راجعه، سقط مکرر، وژتاسیون قلبی و ترومبوسیتوپنی است. تظاهرات بالینی آن عبارتند از: آمبولی ریوی، هیپرتانسیون ریه، سکنه مغزی، انفارکتوس روده، هیپرتانسیون ناشی از عروق کلیوی. همچنین باعث میکروآنژیوپاتی کلیوی می‌شود که باعث نارسایی کلیه می‌گردد.

در این سندرم آنتی‌بادی‌های در گردش به فسفولیپیدها متصل می‌شوند.

هدف‌های احتمالی آنتی‌بادی‌ها عبارتند از: β_2 گلیکوپروتئین I (در سطح سلول‌های اندوتلیال و تروفوبلاست‌ها) و پروترومبین.

نکته: این آنتی‌بادی‌ها باعث نتایج مثبت کاذب در آزمایش سیفیلیس می‌شوند.

سندرم آنتی‌فسفولیپید دو شکل اولیه و ثانویه دارد.
(A) در بیماران مبتلا به خودایمنی مثل لوپوس نوع ثانویه دیده می‌شود.

(B) در نوع اولیه اختلالات خودایمنی وجود ندارد. گاهی به دنبال داروها یا عفونت ایجاد می‌شود و درمان آن داروی ضد انعقاد و سرکوب ایمنی است.

نکته مهم: در ۵ تا ۱۵٪ افراد طبیعی نیز آنتی‌بادی‌های فسفولیپید دیده می‌شوند.

ریخت‌شناسی ترومبوز

لخته‌های شریانی یا قلبی در محل آسیب اندوتلیوم یا جریان متلاطم ایجاد می‌شوند و در جهت عکس جریان خون شریانی به سمت قلب گسترش می‌یابند. لخته‌های شریانی اغلب باعث انسداد می‌شوند. آنها غنی از پلاکت هستند و معمولاً روی یک پلاک آترواسکلروتنیک زخمی سوار می‌شوند ولی واسکولیت و تروما نیز به عنوان عامل مطرح هستند. لخته‌هایی که در حفرات قلبی یا آئورت تشکیل می‌شوند لخته جداری نام دارند. انقباض غیرطبیعی میوکارد (مثل آریتمی‌ها یا کاردیومیوپاتی یا انفارکتوس) یا آسیب اندومیوکارد (میوکاردیت) منجر به تشکیل لخته می‌شوند.

لخته‌های وریدی در مناطق استاز خون تشکیل می‌شوند و به سمت قلب، در جهت جریان وریدی گسترش می‌یابند.

لخته‌های وریدی (فلبوترومبوز) همیشه منجر به انسداد می‌شوند و قالب درازی در مجرای رگ می‌سازند که مستعد ایجاد آمبولی است. در این لخته‌ها گلبول‌های قرمز بیشتری وجود دارد و پلاکت در آنها کم است. به همین دلیل لخته‌های وریدی لخته قرمز یا لخته استاز نام دارند.

مجرا سازی مجدد صورت می گیرد.

نکته مهم: در صورت کاشته شدن باکتری ها روی لخته محیط کشت مناسبی فراهم شده و باعث تضعیف جداره رگ می شود که باعث **آنورسم مایکروتیک** می گردد.

ویژگی های بالینی ترومبوز

لخته های وریدی عمدتاً باعث احتقان و ادم مسیر دیستال به انسداد می شوند. عارضه مهم آنها آمبولی ریه ها است. نقش لخته های شریانی اساساً انسداد عروقی (مثل کرونر یا مغز) است ولی ممکن است باعث آمبولی هم شوند.

۱ - ترومبوز وریدی (فلبو ترومبوز)

عمدتاً در وریدهای سطح یا عمق اندام تحتانی رخ می دهند. لخته های ورید سطحی معمولاً در ورید صافن هستند و بندرت آمبولی ایجاد می کنند ولی دردناک بوده و باعث احتقان و ادم می شوند و مستعد عفونت و زخم واریسی هستند.

لخته های ورید عمقی (DVT) در وریدهای بزرگتر اندام تحتانی مثل پوپیتال - فمورال و ایلپاک رخ می دهند و باعث آمبولی می شوند. ممکن است باعث ادم و درد موضعی نیز شوند.

نکته: در DVT ۵۰٪ بیماران بدون علامت هستند.

عوامل مستعدکننده DVT عبارتند از:

نارسایی احتقانی قلب، استراحت در بستر و بی حرکتی - بی حرکتی باعث کاهش فشار عضلات روی وریدها و ایجاد استاز می شود.

- تروما و جراحی و سوختگی باعث بی حرکتی بیمار و آزادسازی ماده انعقادی و کاهش تولید t-PA می باشند.

نکته مهم: در حاملگی فشار حاصل از بزرگ شدن رحم و جنین باعث استاز وریدهای اندام تحتانی می شوند. همچنین حاملگی با افزایش انعقادپذیری همراه است. همچنین احتمال ورود مایع آمنیوتیک به جریان خون در هنگام زایمان وجود دارد.

نکته بسیار مهم: در سرطان های منتشر آزاد شدن مواد پیش انعقادی از تومورها مسئول پیدایش ترومبوآمبولی است که **ترومبوفلیت مهاجر** نام دارد. به این حالت **سندرم تروسو** نیز گفته می شود.

نکته مهم: خطر DVT در بالای ۵۰ سالگی افزایش می یابد.

۲ - ترومبوز شریان ها و قلب

علت اصلی ترومبوز شریانی آنرواسکلروز است. انفارکتوس

شایع ترین محل لخته های وریدی وریدهای اندام تحتانی است (۹۰٪) ولی ممکن است در اندام فوقانی و شبکه اطراف پروستات یا تخمدانی و اطراف رحمی و سینوس های سخت شامه و ورید پورت و کبدی نیز رخ دهند.

نمای ظاهری لخته ها: لخته ها می توانند لایه های واضحی داشته باشند که خطوط زان (Zahn) نام دارند که حاوی لایه های روشن پلاکت و فیبرین به طور متناوب با لایه های تیره تر گلبول قرمز است.

نکته مهم: خطوط زان فقط در لخته هایی تشکیل می شوند که در هنگام جریان خون ایجاد می شوند. بنابراین می توانند لخته های پس از مرگ را از لخته قبل از مرگ افتراق دهند.

نکته مهم: لخته های پس از مرگ ژلاتینی هستند به دلیل ته نشینی گلبول های قرمز بخش زیرین آنها به رنگ قرمز تیره و بخش بالایی آنها به رنگ زرد چربی جوجه است. این لخته ها به عروق زیرین نجسیده اند و فاقد خطوط زان هستند.

لخته های روی دریچه های قلبی و ژتاسیون نام دارند. علل و ژتاسیون عبارتند از:

۱ - عفونت باکتریایی قارچی منتقله از خون که اندوکاردیت عفونی نام دارد.

۲ - وژتاسیون استریل در حالات افزایش انعقادپذیری و دریچه های غیر عفونی که به آن اندوکاردیت غیرباکتریایی ترومبوتیک گویند.

۳ - اندوکاردیت وروکوز (زگیلی شکل) به نام لیمن ساکس استریل که ممکن است در بیماران دچار لوپوس رخ دهد.

سرنوشت لخته

۱ - گسترش لخته که باعث انسداد عروقی یا آمبولی می شود.

۲ - ایجاد آمبولی یعنی کنده شدن بخشی از لخته و جایگزینی در جای دیگر عروقی

۳ - انحلال. البته لخته های قدیمی تر به دلیل پلیمراسیون وسیع فیبرین لخته در مقاوم انحلال مقاوم هستند. به همین دلیل تجویز داروهای فیبرینولیتیک (مثل t-PA) فقط در عرض چند ساعت اول مؤثر است.

۴ - سازمان یابی و مجرا سازی مجدد.

رشد سلول های اندوتلیال و عضله صاف و فیبروبلاست ها به داخل لخته سبب ارگانیزاسیون می شود. به تدریج مجاری مویرگی جدید تشکیل می شوند و مسیری را درون لخته ایجاد می کنند. گاهی مرکز لخته دچار هضم آنزیمی شود. به این ترتیب

آرتریول‌های کوچک شوند، ممکن است آمبولی‌های متعدد رخ دهند.

نکته مهم: ممکن است آمبولی از نقص دیواره بین‌بطنی یا دهلیزی عبور کند و به گردش سیستمیک راه یابد (**آمبولی متناقض**).

ویژگی‌های بالینی آمبولی ریه (مهم)

۱ - ۶۰ تا ۸۰٪ آنها کوچک و بدون علامت هستند که به مرور زمان با جدار رگ ادغام می‌شوند.

۲ - یک آمبولی بزرگ که یک شریان ریوی اصلی را مسدود می‌کند می‌تواند باعث مرگ شود.

۳ - انسداد شرایین با اندازه متوسط می‌تواند باعث خونریزی ریوی شود. چنین آمبولی‌هایی باعث انفارکتوس نمی‌شوند زیرا از طریق گردش خون دوگانهٔ برونشی، خونرسانی منطقه انجام می‌شود.

۴ - آمبولی در شاخه‌های کوچک آرتریولی ریوی می‌تواند باعث انفارکتوس شود.

۵ - آمبولی‌های متعدد ممکن است باعث هیپرتانسیون ریوی و نارسایی بطن راست (کورپولمونل) گردند.

ترومبوآمبولی سیستمیک

اکثر آنها (۸۰٪) از لخته‌های جداری داخل قلب منشأ می‌گیرند که ۲/۳ موارد با انفارکتوس بطن چپ و ۲۵٪ با اتساع دهلیز چپ (بیماری دریچه میترال) همراه هستند و بقیه موارد از آنوریسم آئورت، پلاک آترواسکلروتیک زخمی، قطعه شدن و ژتاسیون دریچه‌ای یا سیستم وریدی (آمبولی متناقض) منشأ می‌گیرند.

نکته مهم: ۱۰ تا ۱۵٪ آمبولی‌های سیستمیک منشأ ناشناخته دارند.

مکان‌های اصلی جایگزینی آمبولی شریانی عبارتند از: اندام‌های تحتانی (۷۵٪) - سیستم اعصاب مرکزی (۱۰٪) و سپس روده‌ها و کلیه‌ها و طحال. عواقب آمبولی به قطر رگ مسدود، عروق جانبی محل و حساسیت بافت مبتلا به آنوکسی بستگی دارد.

نکته مهم: آمبولی شریانی غالباً باعث انفارکتوس می‌شود.

آمبولی چربی

به دنبال آسیب خرد کننده بافت نرم یا پارگی سینوزوئیدهای عروقی مغز استخوان (ناشی از شکستگی استخوان بلند)

میوکارد باعث اختلال در انقباضات میوکارد و آسیب اندوکارد شده و لخته‌های جداری در قلب ایجاد می‌کند. بیماری روماتیسمی قلب نیز با اتساع دهلیز و فیبریلاسیون دهلیزی باعث لخته در دهلیز می‌شود. لخته‌های قلبی و شریان آئورت مستعد آمبولی هستند.

نکته مهم: مهم‌ترین هدف آمبولی شریانی، مغز و کلیه‌ها و طحال هستند.

انقذار منتشر داخل عروقی (DIC)

بروز گسترده ترومبوز در گردش عروق کوچک DIC نام دارد که کواگولوپاتی مصرفی نیز نام دارد. علل فراوانی مثل بیماری‌های مامایی تا بدخیمی دارد.

نکته: در این بیماری همزمان تشکیل گسترده لخته همراه با خونریزی دیده می‌شود.

آمبولی

یک توده مجزای داخل عروقی جامد، مایع یا گاز می‌باشد که به وسیله خون به نقاط دورتر منتقل می‌شود و باعث اختلال بافتی یا انفارکتوس می‌شود.

شایع‌ترین علت آن لخته داخل عروقی است که ترومبوآمبولی نیز نام دارد.

اشکال کمتر شایع آمبولی عبارتند از: قطرات چربی، حباب هوا یا نیتروژن، ذرات آترواسکلروتیک (آمبولی کلسترول)، قطعات تومور، تکه‌های مغز استخوان و مایع آمنیوتیک.

آمبولی‌های عروق کوچک باعث انسداد نسبی یا کامل می‌شوند.

نکته: آمبولی‌های گردش خون سیستمیک باعث نکروز و انفارکتوس بافت می‌شوند، ولی آمبولی‌های گردش خون ریوی باعث هیپوکسی و افت فشارخون و نارسایی قلب راست می‌شوند.

ترومبوآمبولی ریوی

شایع‌ترین شکل ترومبوآمبولی هستند و از DVT منشأ می‌گیرند. میزان بروز آن ۲ تا ۴ مورد در هر ۱۰۰۰ بیمار بستری است. در ۹۵٪ موارد از وریدهای عمقی بالای حفره پوپلیتال منشأ می‌گیرند. لخته‌های جدا شده در عروق ریوی گیر می‌افتند و موجب انسداد شریان ریوی اصلی می‌شوند، یا در محل دو شاخه‌شدن شریان گیر می‌افتند (**آمبولی زینی‌شکل**) یا وارد

منتشر آلوتولی و لخته‌های فیبرینی در ریه دیده می‌شوند.

آمبولی هوا

حباب‌های گاز در گردش خون می‌توانند به هم پیوسته و باعث انسداد عروقی و آسیب ایسکمیک بافت‌های دیستال گردند. آمبولی‌های گازی کوچک و ریدی معمولاً آثار مخرب ندارند ولی به دنبال جراحی مامایی یا لاپاروسکوپی ممکن است هوای زیادی وارد ریه شود که باعث هیپوکسی می‌گردد.

نکته: آمبولی هوا به دنبال عمل عروق کرونر یا جراحی اعصاب وارد جریان خون شریانی مغز می‌شود و باعث انسداد می‌گردد. نوع خاصی از آمبولی هوا بیماری افت فشار است که ناشی از تغییرات ناگهانی فشار جو می‌باشد. این بیماری در غواصان، کارگران زیر آب و افراد نشسته در هواپیما که صعود سریع دارند رخ می‌دهد. در این حالت مقدار زیادی گاز نیتروژن در خون و بافت حل می‌شود و سبب ایجاد حباب می‌گردد که باعث ایسکمی بافتی می‌شود.

نکته: تشکیل سریع حباب گاز در عضلات اسکلتی و انتهای درون مفصل باعث بیماری دردناک خمیدگی (bends) می‌باشد. حباب‌های گاز در ریه باعث ادم و خونریزی و آمفیژم و آتلکتازی کانونی می‌شوند که موجب دیسترس تنفسی و خفگی می‌گردد.

حباب‌ها در دستگاه اعصاب مرکزی باعث اختلالات روانی و حتی کوما می‌شوند.

نکته مهم: بیماری کیسان نوع مزمن بیماری افت فشار است که در آن آمبولی‌های گازی راجعه یا پایدار در استخوان باعث نکروز ایسکمیک می‌شوند. شایع‌ترین محل این بیماری، استخوان فمور، تیبیا و هومروس است.

درمان بیماری افت فشار حاد قرار دادن بیمار در محفظه با فشار بالاست تا حباب‌ها به حالت محلول درآیند و بازجذب شوند.

انفارکتوس

انفارکتوس ناحیه‌ای از نکروز ایسکمیک است که به علت انسداد خونسازی ناحیه مبتلا ایجاد می‌شود. عموماً محل انفارکتوس قلب و مغز است که ۴۰٪ موارد مرگ در آمریکا را شامل می‌شود. سایر محل‌های مهم ریه، و روده‌ها هستند و نکروز ایسکمیک (گانگرن) اندام تحتانی یک مشکل مهم در دیابت است. علت اکثریت موارد انفارکتوس ترومبوز یا آمبولی شریانی است.

سایر علل انفارکتوس عبارتند از: اسپاسم عروقی، گسترش

گلبول‌های چربی به جریان خون آزاد می‌شوند.

نکته مهم: آمبولی‌های چربی و مغز استخوان یافته‌های تصادفی شایع پس از احیاء قلبی هستند و علائم بالینی کمی دارند.

نکته مهم: آمبولی چربی و مغز استخوان در حدود ۹۰٪ افراد دارای آسیب استخوان رخ می‌دهد ولی کمتر از ۱۰٪ علائم بالینی دارند.

علائم سندرم آمبولی چربی عبارتند از: نارسای ریوی، علائم عصبی، کم‌خونی، ترومبوسیتوپنی و بثورات منتشر به شکل پتشی. در حدود ۱۰٪ موارد آمبولی چربی کشنده است.

علائم بالینی ۱ تا ۳ روز پس از آسیب ظاهر می‌شوند و به صورت تاکی‌پنه، دیس‌پنه، تاکی‌کاردی و تحریک‌پذیری و بی‌قراری هستند و نهایتاً هذیان و کوما و مرگ رخ می‌دهد.

نکته مهم: علت ترومبوسیتوپنی، اتصال پلاکت‌ها به گلبول‌های چربی و گیرافتادن آنها در طحال است.

نکته: بثورات پتشی در ۲۰ تا ۵۰٪ موارد رخ داده و می‌تواند نشانه تشخیصی مهمی باشد.

آمبولی چربی هم با انسداد مکانیکی و هم با آغاز تجمع پلاکتی موجب انسداد عروق ریه و مغز می‌شوند.

نکته مهم: دیدن چربی در زیر میکروسکوپ نیاز به روش‌های اختصاصی (برش بافت یخ زده و رنگ آمیزی چربی) دارد.

آمبولی مایع آمنیوتیک

عارضه ناشایع ولی بدخیم زایمان است که ۱ مورد در ۴۰,۰۰۰ زایمان رخ می‌دهد. میزان مرگ آن ۸۰٪ است. شایع‌ترین علت مرگ مادر در کشورهای توسعه یافته و پنجمین علت مرگ مادر در آمریکا است و عامل ۱۰٪ مرگ مادران در آمریکاست. ۸۵٪ از نجات یافتگان دچار اختلالات عصبی دائمی می‌شوند. شروع علائم آن با تنگی نفس شدید ناگهانی، سیانوز و شوک هایپوتانسیو و سپس تشنج و کوما است. در مرحله بعد ادم ریه همراه با DIC (در حدود ۵۰٪) رخ می‌دهد.

علت این بیماری ورود مایع آمنیوتیک به گردش خون مادری از طریق شکاف‌های موجود در غشاء جفتی و پارگی وريد رحمی است که باعث فعال شدن سیستم انعقادی و سیستم ایمنی بدن مادر می‌شوند.

یافته‌های میکروسکوپی: سلول‌های سنگفرشی تفلس یافته پوست جنین، لانوگو، چربی ورنیکس کازئوزا و موسین مجاری تنفسی یا دستگاه گوارش جنین در شبکه عروق ریوی کوچک مادر یافت می‌شود و همچنین ادم شدید ریه و آسیب

عوامل مؤثر روی تشکیل انفارکت

۱ - آناتومی منبع عروقی: وجود منبع خون جانبی فرعی مهمترین عامل تعیین میزان آسیب است. مثلاً شرایین ریوی و برونشی مانع از انفارکتوس در ریه می‌شوند. کبد هم شریان‌رسانی دوگانه دارد. همچنین دست و ساعد از منبع شریان رادیال و اولنار تغذیه می‌شوند. در مقابل طحال و کلیه جریان خون منفرد داشته و دچار انفارکتوس می‌شوند.

۲ - سرعت انسداد هر چه انسداد سریع‌تر باشد احتمال انفارکتوس بیشتر است زیرا مسیرهای فرعی جریان خون ایجاد نمی‌شوند. مثلاً اگر شریان کرونر اصلی به صورت تدریجی مسدود شود ممکن است جریان خون جانبی گسترش یافته و مانع بروز انفارکتوس شود.

۳ - آسیب‌پذیری بافت در برابر هیپوکسی. اگر نورون‌ها ۳ تا ۴ دقیقه از تغذیه محروم شوند دچار آسیب غیرقابل برگشت می‌شوند، ولی سلول‌های میوکارد تا ۲۰ تا ۳۰ دقیقه زنده می‌مانند. فیبروبلاست‌ها تا ساعت‌ها پس از ایسکمی زنده می‌مانند.

شوگ

شوگ وضعیتی است که کاهش برون‌ده قلبی با افت حجم خون مؤثر در گردش خون‌رسانی به بافت‌ها را مختل و باعث هیپوکسی می‌شود.

آسیب سلولی در مراحل اولیه برگشت‌پذیر است ولی در صورت تداوم باعث مرگ می‌شود.

انواع شوگ

۱ - شوگ کاردیوژنیک ناشی از نارسایی پمپ میوکارد می‌باشد. علل آن می‌تواند انفارکتوس، آریتمی بطنی، تامپوناد قلبی یا انسداد جریان خون (آمبولی ریوی) باشد.

۲ - شوگ هیپوولمیک در اثر افت حجم خون یا پلاسما (مثلاً خونریزی یا سوختگی شدید)

۳ - شوگ سپتیک توسط میکروب‌ها آغاز می‌شود و با سندرم پاسخ التهابی سیستمیک (SIRS) همراه است علل دیگر آن تروما، سوختگی و پانکراتیت هستند.

مکانیسم آن ترشح واسطه‌های التهابی ذاتی و اکتسابی است که باعث اتساع عروقی و نشت عروقی و تجمع خون در وریدها می‌شود که نهایتاً باعث کاهش خون‌رسانی بافتی، هیپوکسی سلولی و اختلالات متابولیک می‌گردد. نتیجه نهایی

آتروم، فشار خارجی به رگ توسط تومور، آنوریسم شکافنده آئورت یا ایجاد ادم در یک مکان محدود (سندرم کمپارتمان قدامی - تیبیا).

علل غیرشایع انفارکتوس: پیچ خوردن عروق (مثلاً در پیچ‌خوردگی بیضه یا لولوس روده)، پارگی عروق به دنبال تروما و گیر افتادن در کیسه قفق هستند.

نکته مهم: انفارکت ناشی از ترومبوز وریدی تنها در اعضای رخ می‌دهد که خروجی وریدی منفرد دارند مثل بیضه یا تخمدان.

ریفت‌شناسی انفارکتوس

براساس رنگ و وجود یا فقدان عفونت انفارکتوس‌ها طبقه‌بندی می‌شوند.

A انفارکت قرمز (هموراژیک) در موارد زیر رخ می‌دهد. ۱) انسداد وریدی مثل پیچ‌خوردگی تخمدان (۲) بافت شل مثل ریه (۳) بافت‌های دارای گردش خون دوگانه مثل ریه و روده کوچک، (۴) بافت‌هایی که قبلاً دچار احتقان بوده‌اند (۵) برقراری مجدد جریان خون پس از انفارکتوس (مثلاً پس از آنژیوپلاستی). **نکته:** در انفارکت هموراژیک گلبول‌های قرمز از رگ خارج شده و به هموسیدرین تبدیل و باعث رنگ قهوه‌ای بافت می‌شود.

B انفارکتوس سفید: به دنبال انسداد شریانی در بافت‌های توپر که گردش خون انتهایی دارند رخ می‌دهند مثل قلب و طحال و کلیه. این انفارکتوس‌ها گوه‌ای شکل هستند که رگ مربوطه رأس گوه و محیط عضو قاعده آن را می‌سازد. حاشیه انفارکتوس معمولاً مشخص و دارای حاشیه باریکی از پرخونی و التهاب است. یافته بافت‌شناسی اصلی انفارکتوس، نکروز ایسکمیک انعقادی است.

در طی چند ساعت اول یک پاسخ التهابی در حاشیه انفارکت ایجاد می‌شود و طی ۱ تا ۲ روز کاملاً مشخص می‌گردد. پس از التهاب ترمیم آغاز می‌شود و نهایتاً اسکار جایگزین آن می‌شود. **نکته مهم:** مغز از این قاعده مستثنی است و آسیب ایسکمیک در آن باعث نکروز میعانی می‌شود.

C **انفارکتوس عفونی:** اگر قطعه‌ای وژتاسیون عفونی از دریچه قلبی ایجاد آمبولی کند یا میکروب‌ها در بافت دچار نکروز کاشته شوند انفارکتوس عفونی رخ می‌دهد که سپس به آبسه تبدیل می‌شود. بهبودی این انفارکتوس با سازمان‌یابی مجدد و فیبروز همراه است.

نوع شوک	مثال‌های بالینی	مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک اصلی
کاردیوژنیک	انفارکتوس میوکارد پارگی بطن آریتمی‌ها تامپوناد قلبی آمبولی ریوی	نارسایی پمپ میوکارد ناشی از آسیب درون‌زاد میوکارد، فشار خارجی یا انسداد خروجی جریان
هیپوولمیک	خونریزی از دست‌رفتن مایع (مثلاً استفراغ، اسهال، سوختگی‌ها یا تروما)	حجم ناکافی خون یا پلاسما
سپتیک	عفونت‌های میکروبی شدید سپسیس گرم منفی سپتی سمی گرم مثبت سپسیس قارچی سوپر آنتی‌ژن‌ها (مثل سندرم شوک توکسیک)	اتساع عروق محیطی و جمع‌شدن خون (pooling)، فعال‌شدن/آسیب اندوتلیوم، آسیب القا شده توسط گلبول‌های سفید، انعقاد منتشر داخل عروقی، فعال‌شدن آبشار سیتوکاینی

نارسایی عضو و مرگ است.

- ۴ - شوک نوروزنیک: شوک ناشی از دست رفتن توده عروقی به دنبال بیهوشی یا ثانویه به آسیب طناب نخاعی
- ۵ - شوک آنافیلاکتیک ناشی از اتساع عروق سیستمیک توسط واکنش ازدیاد حساسیت با واسطه IgE می‌باشد.

پاتوفیزیولوژی شوک سپتیک

شوک سپتیک مسئول ۲٪ موارد بستری در ایالات متحده بوده و نیمی از بیماران در ICU بستری می‌شوند. میزان بروز آن به دلیل افزایش بیماران دچار نقص ایمنی (ناشی از شیمی‌درمانی، سرکوب ایمنی، سن بالا و عفونت ایدز) و افزایش ارگان‌سیسم‌های دارای مقاومت چند دارویی در حال افزایش است. میزان مرگ بیمار شوک سپتیک ۲۰ تا ۳۰٪ است.

نکته مهم: شایع‌ترین علت آن باکتری‌های گرم مثبت و بعد باکتری‌های گرم منفی و قارچ‌ها هستند. اجزاء میکروبی می‌توانند باعث فعال کردن ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها و سلول‌های اندوتلیال شوند که پاسخ‌های التهابی شدیدی را ایجاد می‌کنند و باعث شوک شوند.

عوامل اصلی در پاتوفیزیولوژی شوک سپتیک عبارتند از:

- ۱ - پاسخ‌های التهابی و ضد التهابی. آغاز کننده‌های احتمالی مسیر التهابی مسیره‌های پیام‌رسانی ایمنی ذاتی در

گیرنده‌های شبه Toll (TLR) هستند که اجزاء میکروبی به نام PAMPs را شناسایی می‌کنند. علاوه بر آنها گیرنده‌های متصل به پروتئین G و گیرنده لکترین نوع C به نام دکترین نیز در آغاز التهاب دخیلند.

سلول‌های ایمنی ذاتی، سیتوکاین‌های TNF و IL-1 و IFN- γ و IL-12 و IL-18 و همچنین HMG-B1 تولید می‌کنند. پروتئین واکنشی C و پروکالسی‌توین نیز افزایش دارند. **نکته مهم:** پروکالسی‌توین یک نشانگر مهم بالینی التهاب است. همچنین گونه‌های واکنش دهنده اکسیژن و پروستاگلندین‌ها و فاکتور فعال کننده پلاکت آزاد می‌شوند که باعث افزایش مولکول‌های چسبندگی در سلول‌های اندوتلیال و تولید سیتوکاین‌ها و کموکاین‌ها می‌شوند. آبشار کمپلمان نیز فعال می‌شود و باعث تولید آنافیلاتوکسین‌ها (C3a و C5a) و قطعات کموکاتیک (C5a) و اپسونین (C3b) می‌شود.

نکته: اجزاء میکروبی می‌توانند مستقیماً از طریق فاکتور ۱۲ انعقاد را فعال کنند.

۲ - وضعیت التهاب وسیع باعث فعال شدن شدید سیستم ایمنی و همچنین سرکوب ایمنی می‌شود. مکانیسم‌های سرکوب ایمنی عبارتند از:

- (A) سیتوکاین‌های نوع TH1 به TH2 تبدیل می‌شوند.
- (B) تولید واسطه‌های ضد التهاب مثل گیرنده TNF و

میزبان و سایر بیماری‌های همراه بستگی دارد. درمان شوک سپتیک شامل درمان عفونت، مایعات وریدی، داروهای افزایش دهنده فشارخون و اکسیژن است.

نکته مهم: سوپرآنتی‌ژن‌های باکتری‌ها باعث سندرم شوک توکسیک می‌شوند که مشابه شوک سپتیک هستند. این سوپرآنتی‌ژن‌ها فعال کننده پلی‌کلونال لنفوسیت‌های T هستند و باعث ترشح انواع سایتوکاین‌ها می‌شوند.

مراحل شوک

شوکه سه مرحله بالینی کلی دارد:

۱ - مرحله غیرپیش‌رونده اولیه که در آن مکانیسم‌های جبرانی فعال می‌شوند.

در مرحله اولیه مکانیسم‌های جبرانی شامل رفلکس‌های گیرنده فشار، ره‌اشدن کاته‌کولامین‌ها و هورمون ADH و فعال شدن محور رنین و سیستم سمپاتیک هستند.

اثر این مراحل تاکی‌کاردی، انقباض عروق و حفظ مایع است. انقباض عروق باعث سردشدن و رنگ‌پریدگی پوست می‌شود.

نکته مهم: عروق کرونر و مغز حساسیت کمتری دارند و نسبتاً طبیعی می‌مانند. بنابراین خون از محیط به سمت مغز و قلب منحرف می‌شود.

۲ - مرحله پیش‌رونده که مشخصه اصلی آن هیپوکسی بافتی است و اختلال گردش خون و اسیدوز رخ می‌دهد. تنفس سلولی اکسیداتیو به گلیکولیز بی‌هوازی تبدیل می‌شود که اسید لاکتیک تولید می‌کند. اسیدوز لاکتیک pH بافت را کاهش می‌دهد و پاسخ عروقی را کند می‌کند. آرتریول‌ها متسع می‌شوند و خون در عروق کوچک تجمع می‌یابد. در نتیجه برون‌ده قلبی بدتر شده و سلول‌های اندوتلیال دچار آسیب می‌شوند.

۳ - مرحله آخر غیرقابل برگشت است که آسیب گسترده سلولی قابلیت برگشت ندارد. عملکرد انقباضی میوکارد شدیداً مختل شده و ایسکمی روده رخ می‌دهد. آسیب ایسکمیک کلیه نیز باعث نارسایی کلیوی می‌شود. نهایتاً مرگ رخ می‌دهد.

رفت‌شناسی شوک

آثار سلولی شوک ناشی از کاهش خون‌رسانی و ترومبوز عروق کوچک هستند. اعضاء اصلی درگیر مغز، قلب، کلیه‌ها، آدرنال و دستگاه گوارش هستند. لخته‌های فیبرینی در همه بافت‌ها دیده می‌شوند، ولی بیش از همه در گلو‌مرول‌های کلیوی هستند.

آنتاگونیست گیرنده IL-1 و IL-10

(C) آپوپتوز لنفوسیتی

(D) سرکوب ایمنی سلول‌های آپوپتوتیک

(E) القای آنرژي سلولی

۳ - فعال شدن و آسیب اندوتلیال. آسیب اندوتلیال سبب نشت عروقی و ادم می‌شود.

همچنین اندوتلیوم NO و سایر واسطه‌های التهابی وازواکتیو مثل C3a و C5a و PAF را افزایش می‌دهد که باعث شل شدن عضله صاف جدار عروق و کاهش فشار خون شود.

۴ - القاء وضعیت پیش‌انعقادی

سایتوکاین‌های التهابی باعث افزایش تولید فاکتور بافتی توسط مونوسیت‌ها و اندوتلیال می‌شوند و تولید مواد ضد انعقاد مثل مهارکننده مسیر فاکتور بافتی، ترومبومودولین و پروتئین C را کاهش می‌دهند. همچنین با افزایش بیان مهارکننده فعال کننده پلاسمینوژن فیبرینولیز را مهار می‌کنند.

ادم و نشت عروقی باعث استاز شده و تجمع عوامل انعقادی را افزایش می‌دهد.

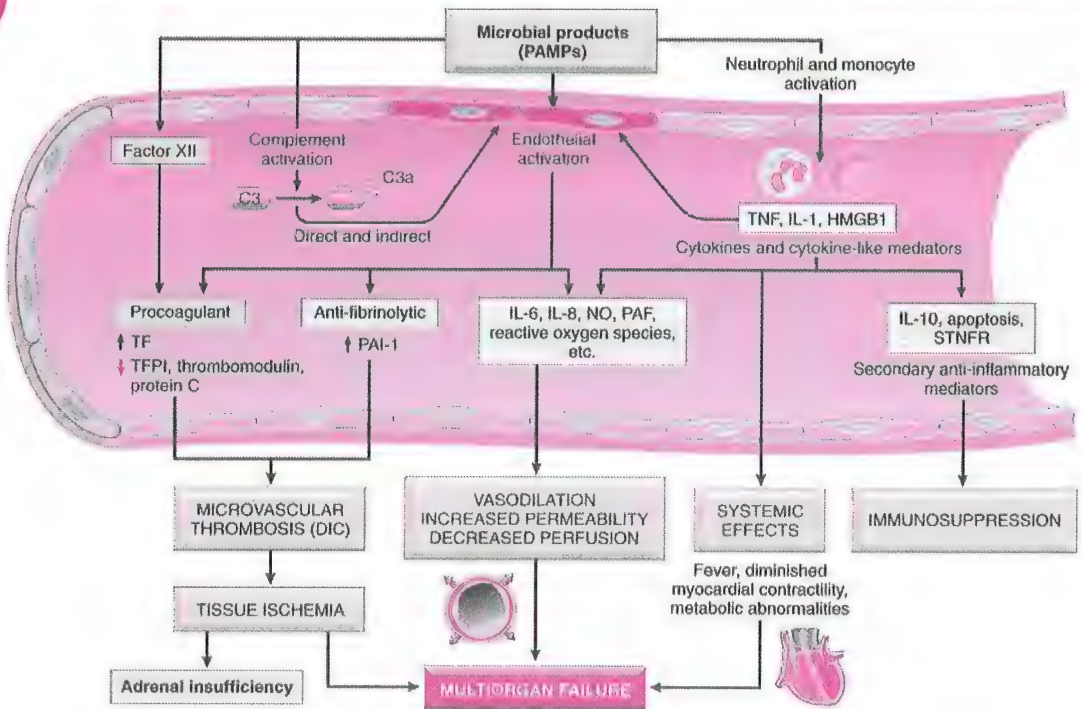
عوامل فوق سبب فعال شدن ترومبین و رسوب لخته فیبرینی در عروق سراسر بدن می‌شوند.

۵ - اختلالات متابولیک. سایتوکاین‌های TNF و IL-1 و هورمون‌های گلوکاگون و هورمون رشد و گلوکوکورتیکوئیدها فرآیند گلوکوکورتیز را تحریک می‌کنند. همچنین آزادشدن انسولین مهار شده و مقاومت به انسولین در کبد و بافت‌ها القا می‌شود. علت این موضوع اختلال در بیان مولکول سطحی GLUT-4 است. همچنین هیپرگلیسمی ایجاد می‌شود که عملکرد نوتروفیل‌ها را مهار می‌کند و سبب افزایش مولکول‌های چسبندگی اندوتلیال می‌شود. همچنین سپسیس طول کشیده باعث اختلال تولید گلوکوکورتیکوئید می‌شود که علت آن نارسایی آدرنال است. هیپوکسی سلول هم باعث افزایش اسید لاکتیک می‌شود.

نکته: نکرورز آدرنال در جریان شوک سپتیک و DIC سندرم واترهاوس فردریکسون نام دارد.

۶ - اختلال عملکرد اعضا - افت فشارخون و ادم بینابینی و ترومبوز عروق کوچک باعث اختلال اکسیژن‌رسانی می‌شوند. آسیب میتوکندری نیز رخ می‌دهد. همچنین قابلیت انقباض میوکارد کاهش یافته و برون‌ده قلبی کم می‌شود. افزایش نفوذپذیری عروقی باعث سندرم دیسترس تنفسی حاد می‌شود.

نکته: شدت شوک سپتیک به عامل عفونت، وضعیت ایمنی



شکل ۴-۴. مسیرهای پاتوژنیک اصلی در شوک سپتیک. محصولات میکروبی، سلول‌های اندوتلیال و عناصر سلولار و هومورال سیستم ایمنی ذاتی را فعال می‌کنند و آبشاری از وقایع را به راه می‌اندازند که منجر به نارسایی چندعضوی مرحله انتهایی^۱ می‌شود. DIC: انعقاد منتشر داخل عروقی، HMGB1: الگوی مولکولی وابسته به پاتوژن. STNFR: گیرنده محلول فاکتور نکروز تومور، TF: فاکتور بافتی TFPI: مهارکننده مسیر فاکتور بافتی. PAMP: PAF: فاکتور نیتریک، NO: اکسید نیتریک، PAF: فاکتور فعال‌کننده پلاکت، PAI-1: مهارکننده فعال‌کننده پلاسمینوژن - ۱، PAMP: الگوی مولکولی وابسته به پاتوژن.

ولی برعکس در شوک سپتیک به دلیل اتساع عروق محیطی پوست گرم و برافروخته است. تغییرات قلبی و مغزی و ریوی وضعیت بیمار را بدتر می‌کنند. اختلال عملکرد کلیه باعث الیگوری و اسیدوز و اختلالات الکترولیتی می‌شود.

۹۰٪ افراد جوان سالم با شوک هیپوولمیک زنده می‌مانند. ولی شوک کاردیوژنیک یا سپتیک با پیش‌آگهی بدی همراهند.

تخلیه چربی در قشر آدرنال دیده می‌شود. در ریه‌ها آسیب منتشر آلوئولی دیده می‌شود که ریه شوکی نام دارد. نکته مهم: در صورت زنده ماندن بیمار بافت‌های مبتلا می‌توانند بهبود یابند بجز نوروها و میوسیت‌های قلبی.

تظاهرات بالینی شوک

شوک هیپوولمیک و کاردیوژنیک با افت فشارخون و نبض ضعیف و تند و تاکی‌پنه و پوست سرد و سیانوتیک بروز می‌کند.

بیماری‌های سیستم ایمنی

پاسخ ایمنی

دو گونه پاسخ ایمنی وجود دارد: (۱) ایمنی ذاتی یا طبیعی یا اولیه به وسیله سلول‌ها و پروتئین‌هایی که همیشه در بدن وجود دارند در برابر میکروب‌ها عمل می‌کند. ایمنی ذاتی اولین خط دفاعی است و واکنش اصلی آن ایجاد التهاب است. (۲) ایمنی تطابقی یا اکتسابی یا اختصاصی که به صورت طبیعی خاموش است و به عوامل عفونی از طریق مکانیسم‌های قوی برای خنثی کردن و حذف عوامل پاتوژن پاسخ می‌دهد.

ایمنی ذاتی یا اولیه

اجزای اصلی آن عبارتند از:

- ۱ - سلول‌های اپی‌تلیال که سد ورود میکروب‌ها هستند
 - ۲ - سلول‌های فاگوسیتیک شامل نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها
 - ۳ - سلول‌های دندریتیک (DC)
 - ۴ - سلول‌کشنده طبیعی (NK)
 - ۵ - سلول‌های دیگر لنفاوی و پروتئین‌های کمپلمان
- عوامل فوق گیرنده‌هایی بیان می‌کنند که حضور عوامل عفونی را حس می‌کنند.
- ساختارهای میکروبی که توسط این گیرنده‌ها شناخته می‌شوند الگوهای مرتبط با پاتوژن (PAP) نام دارند.
 - مواد آزاد شده از سلول‌های آسیب دیده و نکروتیک الگوهای مولکولی مرتبط با تخریب (DAMP) نام دارند.
 - گیرنده‌های سلولی که این مولکول‌ها را شناسایی می‌کنند، گیرنده شناسایی الگو (PRR) نام دارند.

گیرنده‌های ایمنی ذاتی

گیرنده‌های شناسایی الگو در سلول‌های زیادی حضور دارند که پاتوژن‌ها را شناسایی می‌کنند و سه نوع هستند:

(A) گیرنده‌های غشای سلولی پاتوژن‌های خارج سلولی را تشخیص می‌دهند.

(B) گیرنده‌های اندوزومی میکروب‌های بلع شده را شناسایی می‌کنند.

(C) گیرنده‌های سیتوزولی میکروب‌های موجود در سیتوپلاسم را شناسایی می‌کنند.

۱- گیرنده‌های شبه Toll (TLR)

شناخته شده‌ترین انواع گیرنده‌های شناسایی الگو هستند.

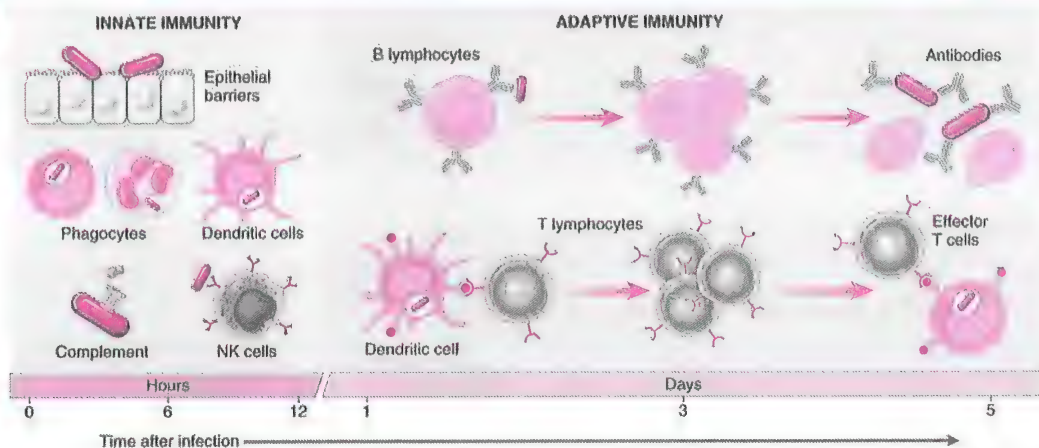
- TLRهای غشای پلاسمایی محصولات باکتریایی مثل لیپوپلی‌ساکاریدها را شناسایی می‌کنند.
- گیرنده‌های TLR اندوزومی DNA و RNA ویروسی و باکتریایی را شناسایی می‌کند.

این گیرنده‌ها فاکتورهای رونویسی را فعال کرده که چندین پروتئین غشایی و ترشحی را القا می‌کنند مانند واسطه‌های التهابی، اینترفرون‌ها و پروتئین‌های فعال کننده لنفوسیت‌ها.

۲- گیرنده‌های NOD-like و اینفلامازوم

گیرنده‌های شبه NOD (NLR) گیرنده‌های سیتوزولی هستند که خانواده NOD-1 و NOD-2 نام دارند. این گیرنده‌ها مواد نکروتیک (اسید اوریک و ATP آزاد شده)، اختلالات یونی و محصولات میکروبی را شناسایی می‌کنند.

NLRها از طریق کمپلکس پروتئینی سیتوزولی به نام



شکل ۵-۱. اجزای اصلی و کینتیک‌های پاسخهای سیستم‌های ایمنی ذاتی و تطابقی. NK cells، سلول‌های کشنده طبیعی.

اینفلامازوم پیام ارسال می‌کنند و کاسپاز ۱ را فعال می‌کنند که اینترلوکین ۱ را آزاد می‌کند و IL-1 باعث تب می‌شود.

جهش در NLRها باعث سندرم‌های تب دوره‌ای می‌شود که سندرم خود التهابی نام دارند و به درمان با آنتاگونیست IL-1 پاسخ می‌دهند.

گروهی از NLRها کریستال‌های اورات در بیماری نقرس را شناسایی می‌کنند که باعث التهاب بیماری نقرس می‌شوند. همچنین لیپیدها و کلسترول اضافی را شناسایی می‌کنند. التهاب حاصل باعث دیابت نوع ۲ و چاقی و آنرواسکلروزیس می‌شوند.

۳- گیرنده‌های دیگر میکروب‌ها

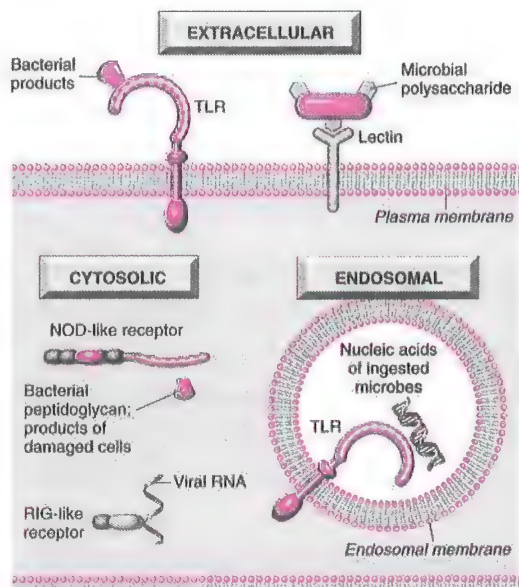
(A) گیرنده لکترین نوع C (CLR) روی غشای پلاسمایی ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک بیان می‌شود. آنها غشاء سلول قارچ را شناسایی و باعث التهاب می‌شوند.

(B) انواع رستپورهای سیتوزولی اسیدهای نوکلئیک و ویروس را شناسایی و تولید سایتوکاین‌های ضد ویروسی می‌کنند.

(C) رستپورهای جفت شده با پروتئین G در سطح نوتروفیل و ماکروفاژها، پیپتیدهای کوتاه باکتری‌ها را که حاوی N فرمیل متیونیل هستند شناسایی می‌کنند. در نتیجه برای نوتروفیل‌ها پاسخ کموتاکتیک ایجاد می‌کنند.

(D) گیرنده‌های مانوز گلبول‌های سفید، قندهای میکروبی را شناسایی می‌کنند و باعث فاگوسیتوز میکروب‌ها می‌شوند.

(E) دو خانواده از رستپورهای سیتوزول که یکی RIG-1 و دیگری حسگر سیتوزولی DNA نام دارند، RNA و DNA میکروبی را شناسایی می‌کنند.



شکل ۵-۲. گیرنده‌های سلولی برای میکروب‌ها و محصولات آسیب سلولی.

فاگوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک و سایر انواع سلول‌های اپی‌تلیال، انواع گیرنده‌های مختلف را بیان می‌کنند که حضور میکروب‌ها و سلول‌های مرده را حس می‌کنند. رستپورهای Toll-like (TLRs) واقع در اجزای سلولی مختلف به علاوه دیگر رستپورهای سیتوپلاسمی و غشای پلاسمایی، محصولات کلاس‌های مختلف میکروبی را شناسایی می‌کنند. کلاس‌های اصلی رستپورهای ایمنی ذاتی شامل رستپورهای TLR، NOD-like در سیتوزول (NLRs)، رستپورهای لکترین نوع C، رستپورهای RIG-like برای RNA ویروسی که پس از یافتن عضو RIG-1 نامگذاری شد و حسگرهای سیتوزولی DNA می‌باشند.

اسید نوکلئیک ویروس می‌گردد.

ایمنی تطابقی

ایمنی تطابقی شامل لنفوسیت‌ها و آنتی‌بادی‌ها است.

ایمنی تطابقی دو نوع دارد:

- ۱ - ایمنی هومورال که با واسطه آنتی‌بادی‌های حاصل از لنفوسیت‌های B عمل می‌کند.
- ۲ - ایمنی با واسطه سلول T (ایمنی سلولی)

سلول‌ها و بافت‌های سیستم ایمنی لنفوسیت‌ها

در گردش خون و اعضای لنفاوی حضور دارند. کل جمعیت آنها 10^{12} در انسان است و توانایی شناسایی میلیون‌ها آنتی‌ژن را دارند. این تنوع گیرنده‌های آنتی‌ژن توسط توالی‌های متعدد DNA کد می‌شوند که از طریق الحاق و تنوع ژن‌های مختلف جهت تشکیل گیرنده‌های آنتی‌ژنی ایجاد می‌شوند. این فرآیند تنها در سلول‌های B و T رخ می‌دهد.

لنفوسیت‌های T در تیموس بالغ می‌شوند و گیرنده‌های آنها گیرنده سلول T نام دارند.

لنفوسیت‌های B در مغز استخوان بالغ می‌شوند و گیرنده‌های آنها آنتی‌بادی نام دارند.

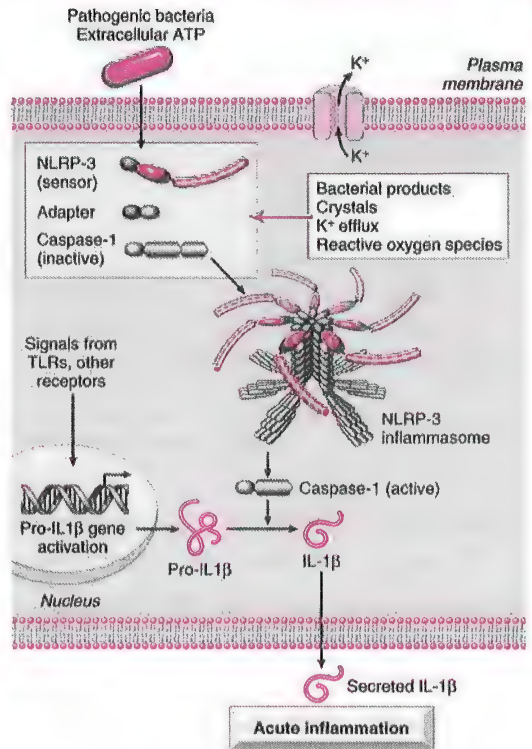
سپس لنفوسیت‌های B و T بالغ به ارگان‌های محیطی مثل گره لنفاوی و طحال و مخاطات می‌روند. در این ارگان‌ها آنتی‌ژن‌های خارجی باعث فعال شدن لنفوسیت‌ها می‌شوند و این سلول‌ها گیرنده‌های آنتی‌ژن را بروز می‌دهند که به این فرآیند انتخاب کلونال گویند.

تمام لنفوسیت‌های بالغ دارای ۳ فاز متمایز در مراحل زندگی هستند.

- ۱ - لنفوسیت‌های بکر (naive) که گیرنده آنتی‌ژن دارند ولی به آنتی‌ژن‌ها پاسخ نمی‌دهند و عملکردی ندارند.
- ۲ - لنفوسیت‌های اجرایی که از طریق فعال شدن ایجاد می‌شوند و باعث حذف میکروب‌ها می‌شوند.
- ۳ - لنفوسیت‌های خاطره‌ای که مدت‌ها در وضعیت خاموش بدون عملکرد باقی می‌مانند و در مواجهه بعدی به آنتی‌ژن پاسخ می‌دهند.

لنفوسیت‌های T

۶۰ تا ۷۰٪ لنفوسیت‌ها در گردش خون را تشکیل می‌دهند و نوع

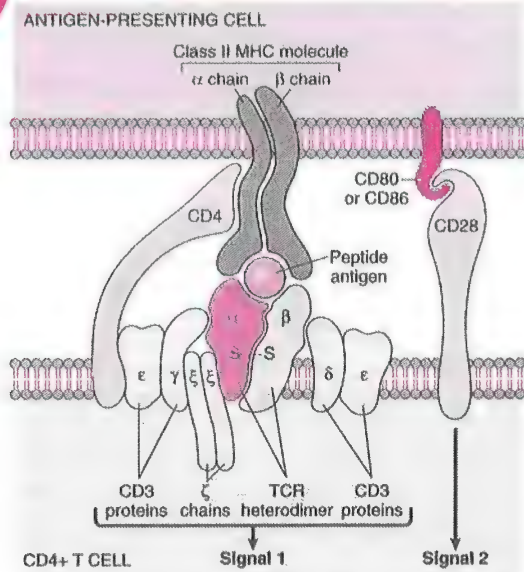


شکل ۳-۵. اینفلامازوم، اینفلامازوم یک کمپلکس پروتئینی است که

محصولات سلول‌های مرده و برخی میکروب‌ها را شناسایی می‌کند و ترشح IL-1 فعال از نظر بیولوژیک را القا می‌کند. اینفلامازوم یک کمپلکسی از نسخه‌های متعدد یک پروتئین حسگر (یک پروتئین غنی از لوسین به نام NLRP3)، یک تطابق‌گر و یک آنزیم کاسپاز ۱ است که از شکل غیرفعال تبدیل به فعال می‌شود. ساختار اینفلامازوم همان‌طور که نشان داده می‌شود از ساختارهای کریستالی شناخته شده است. تشکیل کمپلکس اینفلامازوم توسط یک مکانیسم شبه پریونی از رشد، پیش می‌رود که در آن یک پروتئین که توسط فعال شدن تغییر یافته است، تغییرات شکل در پروتئین‌های دیگر از همان نوع را القا می‌کند. نتیجه خالص فعال شدن و یکپارچگی تعداد زیادی از پلی‌پپتیدهای مشابه است که دستجات رشته‌ای شکل از تطابق‌گرها و آنزیم‌ها را تشکیل می‌دهد.

واکنش‌های ایمنی ذاتی

- ۱ - التهاب، که توسط سیتوکین و کمپلمان‌ها القا می‌شود و لکوسیت‌های فراخوانی شده پاتوژن‌ها را تخریب می‌کنند.
- ۲ - دفاع ضد ویروس توسط اینترفرون نوع ۱ که باعث تخریب



شکل ۴-۵. کمپلکس رسیپتور سلول T (TCR) و مولکول‌های دیگر دخیل در فعال‌سازی سلول T. هتروداایمر TCR متشکل از زنجیره α و زنجیره β آنتی‌ژن را (در شکل کمپلکس‌های MHC-پپتید عرضه شده بر روی سلول‌های ارائه‌کننده آنتی‌ژن) شناسایی می‌کند و کمپلکس CD3 متصل و زنجیره‌های ζ سیگنال‌های فعال‌کننده را آغاز می‌کنند. CD28 و CD4 نیز در فعال‌سازی سلول T دخالت دارند (توجه کنید که برخی از سلول‌های T CD8 را بیان می‌کنند و CD4 را بیان نمی‌کنند؛ این مولکول‌ها نقش‌های مشابهی را ایفا می‌کنند).

شناسایی می‌کنند و فاقد CD4 و CD8 هستند.

۵ - جمعیت کوچکی از سلول‌های T نشانگرهای T و NK را بروز می‌دهند که NKT نام دارند و گلیکولیپیدهای میکروبی را شناسایی می‌کنند.

نکته مهم: لنفوسیت‌های $\gamma\delta$ T و NKT به صورت مستقل از MHC عمل می‌کنند و تنوع بسیار کمی دارند.

نکته مهم: سلول‌های T علاوه بر TCR دارای پروتئین سطحی به نام CD28 هستند که به عنوان گیرنده مولکول‌های محرک کمکی روی ماکروفاژها عمل می‌کنند و باعث تقویت اتصال ماکروفاژها و سلول‌های T می‌شوند.

مولکول‌های MHC اصلی

عملکرد طبیعی مولکول‌های MHC ارائه‌دهنده برای شناسایی

اصلی لنفوسیت‌های غلاف‌های اطراف آرتریولی طحال و یا نواحی بین فولیکولی گره لنفاوی هستند.

لنفوسیت‌های T مشتق از تیموس بوده و به سلول‌های اجرایی تکامل می‌یابند و به سلول‌های B در تولید آنتی‌بادی کمک می‌کنند.

لنفوسیت‌های T آنتی‌ژن را مستقیماً تشخیص نمی‌دهند، بلکه قطعات پپتیدی که به مولکول‌های MHC متصل هستند را می‌شناسند. که این کار توسط سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن مثل ماکروفاژها انجام می‌شود. این آنتی‌ژن‌های ارائه شده توسط MHC، توسط گیرنده سلول T (TCR) شناسایی می‌شوند. TCR در اکثر لنفوسیت‌ها متشکل از زنجیره‌های α و β است. هر زنجیره یک ناحیه متغیر دارد که با آنتی‌ژن متصل می‌شود و یک ناحیه ثابت دارد که با مولکول‌های پیام‌دهنده واکنش می‌دهد.

ناحیه ثابت TCR به مجموعه ۵ زنجیره پلی‌پپتیدی شامل پروتئین‌های δ و ϵ از کمپلکس مولکولی CD3 و دو زنجیره ϵ متصل می‌شود و بنابراین پس از شناسایی آنتی‌ژن توسط TCR این کمپلکس‌ها پیام‌رسانی را آغاز می‌کنند.

سلول‌های T همچنین گیرنده‌های همراه (کورسپتور) CD4 و CD8 را بیان می‌کنند که CD4 به قسمت ثابت مولکول MHC نوع II روی سلول‌های ارائه‌کننده آنتی‌ژن و CD8 به مولکول MHC کلاس I متصل می‌شود.

نکته مهم: سلول‌های $CD4^+$ ۵۰ تا ۶۰٪ کل لنفوسیت‌های T و $CD8^+$ ۴۰٪ موارد را تشکیل می‌دهند.

انواع سلول‌های T عبارتند از:

۱ - سلول‌های T $CD4^+$ سلول‌های *helper* (یارگر)

هستند که سایتوکاین ترشح کرده و به سلول B در تولید آنتی‌بادی کمک می‌کنند.

۲ - سلول‌های $CD8^+$ مستقیماً سلول‌های آلوده به ویروس و سلول‌های توموری را از بین می‌برند که به همین دلیل T *سیتوتوکسیک* (CTL) نام دارند.

۳ - سلول‌های T که پاسخ‌های ایمنی را سرکوب می‌کنند و T *تنظیم‌کننده* نام دارند.

۴ - برخلاف اکثر سلول‌های T، که TCR شامل زنجیره α و β است در تعداد کمی از سلول‌های T خون محیطی و در بسیاری از Tهای غشای مخاطی مثل مجاری گوارشی و ریه، TCRها شامل زنجیره γ و δ هستند (این سلول‌های $\gamma\delta$ T مولکول‌های غیرپروتئینی مثل لیپوگلیکان باکتریایی را

توسط لنفوسیت‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ است.

در هر فرد سلول‌های T فقط پپتیدهای ارائه شده روی MHC خود فرد را شناسایی می‌کنند که به این پدیده **محدودیت MHC** گویند.

MHC انسان که HLA (آنتی‌ژن لکوسیت انسانی) نیز نام دارد روی کروموزوم ۶ قرار دارد و دو نوع دارد:

۱ - کلاس I بر روی تمام سلول‌های هسته‌دار بیان می‌شوند و توسط سه جایگاه HLA-A، HLA-B و HLA-C کد می‌شوند.

هر یک از این مولکول‌ها شامل یک زنجیره آلفا است که با یک پلی‌پپتید β_2 میکروگلوبولین ثابت متصل است. بخش خارج سلولی آلفا حاوی شکافی است که پپتیدهای بیگانه در آنجا متصل می‌شوند. همچنین یک ناحیه مهم در اینجا وجود دارد که از طریق آن تنها $CD8$ می‌تواند به مولکول MHC-I متصل شوند. HLA کلاس I به پپتیدهای حاصل از پروتئین‌های سیتوزول مثل آنتی‌ژن‌های ویروسی و توموری متصل می‌شوند.

۲ - کلاس II توسط ناحیه $HLA-D$ کد می‌شوند که حداقل سه زیرناحیه DP و DQ و DR دارد. مولکول‌های کلاس II شامل زیرواحد آلفا و بتا هستند.

کلاس II برخلاف کلاس I، محدود به سلول‌های ارائه‌کننده آنتی‌ژن مثل سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها و سلول‌های B است. قسمت خارج سلولی MHC کلاس II حاوی شکافی برای اتصال آنتی‌ژن‌ها است و همچنین ناحیه اختصاصی برای اتصال به $CD4$ دارد.

مولکول‌های MHC-II به پپتیدهای سنتز شده در خارج سلول متصل می‌شوند که به داخل سلول بلعیده شده و در آنجا شکسته می‌شوند و در نتیجه سلول‌های $CD4^+$ می‌توانند پاتوژن را بشناسند.

نکته مهم: چندین پروتئین دیگر مثل اجزای کمپلمان (فاکتور B، C3 و C2) و TNF و لفتوئوکسین نیز در جایگاه MHC قرار دارند.

ژن‌های MHC بسیار پلی‌مورفیک هستند و آلل‌های فراوانی دارند. این پلی‌مورفیسم باعث وجود مقدار زیادی مولکول‌های HLA در افراد جمعیت می‌شود.

ژن‌های HLA به صورت کامل از والدین به فرزندان انتقال می‌یابند و روی کروموزوم ۶ قرار دارند.

به هر سری از ژن‌های HLA مادری و پدری هاپلوتیپ گویند. احتمال اینکه فرزندان، دو هاپلوتیپ مشابه داشته باشند

۲۵٪ است.

نقش پلی‌مورفیسم HLA در پیوند اعضا مهم است، زیرا آلل‌های هر فرد متفاوت با افراد غیرخویشاوند است و بنابراین باعث رد پیوند می‌شود.

نکته: حتی پیوند از خواهر و برادر هم ممکن است باعث رد پیوند شود زیرا جایگاه‌های سازگاری سنجی فرعی (minor) وجود دارند که باعث رد پیوند می‌شوند.

نکته مهم: فقط دو قلوهای یکسان آلل‌های مشابه دارند و امکان رد پیوند وجود ندارد.

لنفوسیت‌های B

مشتق از مغز استخوان بوده و ۱۰ تا ۲۰٪ لنفوسیت‌های گردش خون را شامل می‌شوند. بلوغ آنها در مغز استخوان است و سپس در اعضای لنفوی ساکن می‌شوند.

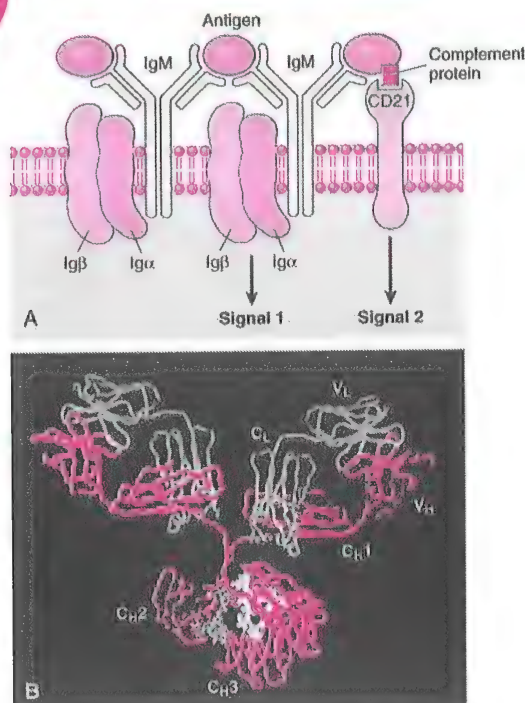
سلول‌های B آنتی‌ژن را از طریق آنتی‌بادی‌های متصل به غشاء از نوع IgM شناسایی می‌کنند که IgM همراه مولکول‌های هدایت‌کننده پیام در سطح سلول بیان شده و مجموعاً گیرنده سلول B (BCR) را تشکیل می‌دهند.

برخلاف سلول‌های T که فقط پپتیدهای متصل به MHC را می‌شناسند ولی سلول‌های B ساختارهای پروتئینی لیپیدی و اسیدهای نوکلئیک و مواد شیمیایی مختلف را بدون نیاز به MHC می‌شناسند. هر آنتی‌بادی توالی اسید آمینه منحصر به فرد دارد. این تنوع نتیجه بازآرایی ژن ایمونوگلوبین است. همچنین سلول‌های B برخی مولکول‌های ثابت دارند مثل $CD21$ که گیرنده کمپلمان نوع ۲ یا $CR2$ نیز نام دارد که محصولات تجزیه کمپلمان روی باکتری‌ها را شناسایی می‌کند و پاسخ سلول B را ایجاد می‌کند.

نکته بسیار مهم: ویروس EBV از گیرنده $CD21$ برای اتصال به سلول B استفاده می‌کند.

سلول‌های B به دنبال تحریک به پلاسماسل‌ها تمایز می‌یابند که پنج نوع آنتی‌بادی را ترشح می‌کنند. IgG و IgM و IgA ۹۵٪ آنتی‌بادی‌های را تشکیل می‌دهند. IgA نوع اصلی در مخاط است. IgE در غلظت کم در خون وجود دارد و متصل روی ماست‌سل‌ها می‌باشد.

IgD سطح بسیار کمی در خون دارد و روی سطح سلول‌های B بیان می‌شود.



شکل ۵-۵. ساختار آنتی‌بادی‌ها و رسپتور آنتی‌ژن سلول B. (A) مجموعه گیرنده‌های آنتی‌ژن سلول B متشکل است از ایمونوگلوبولین غشایی (IgM) یا IgD، در اینجا نشان داده نشده است که آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند و با پروتئین‌های ارسال سیگنال Igα و Igβ مرتبط می‌باشد. CD21 یک رسپتور برای یک جزء کمپلمانی است که همچنین فعال‌شدن سلول B را القا می‌کند. B. ساختار کریستالی مولکول IgG مترشح که آرایش مناطق متغیر (V) و ثابت (C) در زنجیره‌های سنگین (H) و سبک (L) را نشان می‌دهد.

اپیدرم سلول لانگرهانس نام دارند.

- ۲- گیرنده‌های بسیاری برای به دام انداختن و پاسخ دادن به میکروب‌ها دارند از جمله TLR و گیرنده لکترین نوع C
- ۳- DCها در ارگان‌های لنفاوی فراخوانده می‌شوند تا آنتی‌ژن‌ها را به سلول T ارائه کنند.
- ۴- DCها سطوح بالایی از MHC برای ارائه آنتی‌ژن بیان می‌کنند.

سلول‌های DC دو نوعند:

(الف) زیرگروهی از DCها سلول‌های دندریتیک پلاسماستوتوئید هستند (زیرا شبیه پلاسماسل‌ها هستند). این

سلول‌های کشنده ذاتی (NK)

سلول‌های NK لنفوسیت‌هایی هستند که پیش‌ساز مشترک با سلول‌های B و T دارند. ولی سلول‌های NK دارای فعالیت ذاتی هستند یعنی بدون فعال‌شدن دارای عملکرد هستند و گیرنده‌های متنوع برای آنتی‌ژن‌ها بروز می‌دهند.

البته سلول‌های NK دارای دو نوع گیرنده هستند:

۱- گیرنده مهارکننده که مولکول MHC نوع I خودی را شناسایی می‌کنند.

۲- گیرنده فعال‌کننده مولکول‌هایی را تشخیص می‌دهند که در سلول‌های تحت استرس یا عفونی بیان می‌شوند، در حالت طبیعی اثرات گیرنده مهارکننده بر فعال‌کننده غلبه دارد و مانع از فعال‌شدن NK می‌شود. اما عفونت‌ها و استرس‌ها باعث کاهش بیان MHC نوع I شده و در نتیجه گیرنده‌های فعال‌کننده غالب می‌شوند که سلول NK را فعال و سلول عفونی را می‌کشد. سلول‌های NK سائیتوکاین‌هایی مثل اینترفرون گاما ترشح می‌کنند که ماکروفاژها را تحریک می‌کنند.

سلول‌های لنفاوی ذاتی (innate)

این سلول‌های ILC لنفوسیت‌های فاقد TCR هستند ولی سائیتوکاین‌هایی مشابه با سلول‌های T ترشح می‌کنند. این سلول‌ها به سه گروه تقسیم می‌شوند:

- ۱- یک دسته اینترفرون γ تولید می‌کنند و $TH1$ هستند.
 - ۲- یک دسته IL-5 تولید می‌کنند که $TH2$ هستند.
 - ۳- یک دسته IL-17 تولید می‌کنند که $TH17$ هستند.
- سلول‌های NK به گروه $TH1$ مرتبط هستند چون اینترفرون γ تولید می‌کنند.

سلول‌های ایمنی لنفاوی ذاتی عمدتاً در بافت قرار دارند و دفاع اولیه عفونت در بافت‌ها را تأمین می‌کنند. همچنین ILC از سلول‌های اولیه در بیماری‌های التهابی هستند.

سلول‌های ارائه‌کننده آنتی‌ژن

(A) سلول‌های دندریتیک (DC)

مهم‌ترین سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن به سلول‌های T هستند. این سلول‌ها دارای زوائد سیتوپلاسمی ظریف فراوانی هستند که شبیه دندان‌هاست.

سلول‌های دندریتیک چند ویژگی دارند که عبارتند از:

- ۱- این سلول‌ها در زیر اپی‌تلیال و بافت‌های بینابینی قرار دارند که مکان شایع ورود میکروب‌ها هستند. DCهای درون

جدول ۱-۵. توزیع لنفوسیت‌ها در بافت‌ها*

بافت	تعداد لنفوسیت‌ها $\times 10^9$
گره‌های لنفی	۱۹۰
طحال	۷۰
مغز استخوان	۵۰
خون	۱۰
پوست	۲۰
روده‌ها	۵۰
کبد	۱۰
ریه‌ها	۳۰

* اعداد تقریبی لنفوسیت‌ها در بافت‌های مختلف در یک فرد بالغ سالم.

کانال‌های لنفاوی هستند. در هنگام عبور لنف APCها آنتی‌ژن‌ها را برداشت می‌کنند. به علاوه DCها آنتی‌ژن‌های بافت‌ها را از طریق مهاجرت به عروق لنفاوی منتقل می‌کنند.

۲- **طحال** نقش مهم در پاسخ به آنتی‌ژن‌های داخل خون دارد. خون طحال از شبکه سینوزوئیدها عبور می‌کند که باعث گیرافتادن آنتی‌ژن‌ها در ماکروفاژها و DC می‌شود.

۳- **سیستم لنفاوی جلدی و مخاطی**. که در زیر اپی‌تلیوم دستگاه‌های گوارش و پوست و تنفس قرار دارند. آنها به آنتی‌ژن‌های عبور کرده از اپی‌تلیوم پاسخ می‌دهند. لوزه‌های حلقی و پلاک‌های پیر روده در این گروه هستند.

ساختار گره لنفاوی

در گره لنفاوی سلول‌های B در ساختارهای فولیکول قرار دارند که در ناحیه کورتکس گره لنفی قرار دارند و اگر سلول B به آنتی‌ژن‌ها پاسخ دهند در داخل فولیکول منطقه مرکزی روشن به نام مرکز زایا ایجاد می‌شود. لنفوسیت‌های T در ناحیه پارافولیکولر (بین فولیکولی) کورتکس قرار دارند. در داخل فولیکول‌های لنفاوی سلول‌های دندریتیک فولیکولی قرار دارند که سلول‌های B را فعال می‌کنند. در پاراکورتکس سلول‌های DC قرار دارند که آنتی‌ژن را به لنفوسیت T ارائه می‌کنند.

ساختار طحال

لنفوسیت‌های T در غلاف لنفوئیدی پری‌آرتریولی احاطه کننده آرتریول‌های کوچک قرار دارد. سلول‌های B در فولیکول‌ها قرار دارند.

سایتوکاین‌ها

پروتئین‌های ترشحی هستند که التهاب را میانجی‌گری می‌کنند. سیتوکین‌های مرتبط با لکوسیت‌ها اینترلوکین نیز نام دارند.

اثرات آنها در پاسخ ایمنی عبارتند از:

۱- در پاسخ ذاتی، شامل TNF و IL-1 و IL-12 و IFN نوع ۱ و اینترفرون گاما و کموکاین‌ها هستند که به سرعت باعث القای التهاب و مهار تکثیر ویروس می‌شوند. منابع اصلی آنها ماکروفاژها و DCها و سلول‌های لنفوئید ذاتی و NK و سلول‌های اپی‌تلیال و اندوتلیال هستند.

۲- در پاسخ تطابقی سیتوکاین‌ها توسط سلول‌های لنفوسیت $CD4^+$ T تولید می‌شوند و باعث القای تکثیر و تمایز لنفوسیت‌ها می‌شوند. انواع آنها IL-2 و IL-4 و IL-5 و IL-17

سلول‌ها در خون و اعضای لنفاوی هستند و منابع اصلی اینترفرون ضد ویروسی نوع I هستند.

ب) سلول‌های دندریتیک فولیکولی (FDC) که در مراکز زایاگر فولیکول‌های لنفاوی در طحال و گره لنفاوی قرار دارند و دارای گیرنده FC برای ایمونوگلوبولین و گیرنده‌هایی برای C3b هستند و آنتی‌ژن متصل به آنتی‌بادی‌ها یا کمپلمان را به دام می‌اندازند. این سلول‌ها آنتی‌ژن را به لنفوسیت‌های B عرضه می‌کنند و پاسخ آنتی‌بادی را القا می‌کنند ولی در واکنش‌های سلول T نقش ندارند.

B) سایر سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن

ماکروفاژها پپتیدها و میکروب‌ها را به سلول‌های T عرضه می‌کنند.

همچنین سلول‌های B پپتیدها را به سلول‌های T یاریگر عرضه می‌کنند.

بافت‌های لنفاوی

۱- اعضای لنفاوی زایا یا اولیه یا مرکزی که در آنها سلول‌های لنفوسیت B و T بالغ می‌شوند که شامل تیموس و مغز استخوان هستند.

۲- اعضای لنفاوی محیطی یا ثانویه که در آنها پاسخ‌های ایمنی به میکروب‌ها آغاز می‌شود.

اعضای لنفاوی محیطی

اکثر لنفوسیت‌ها در این اعضا قرار دارند و عبارتند از:

۱- **گره‌های لنفاوی**. تجمعات سازمان یافته در مسیر

مرحله بعد فعال شدن لنفوسیت‌ها است که می‌تواند با واسطه سلولی و یا آنتی‌بادی باشد.

۲ - ایمنی با واسطه سلولی و فعال شدن لنفوسیت‌های T

پاسخ اولیه سلول T یاریگر $CD4^+$ ، تولید IL-2 است که باعث فعال شدن و تکثیر لنفوسیت‌های T می‌شود. زمانی که سلول T یاریگر فعال شود CD40L (لیگاند CD40) را بیان می‌کند که یک پروتئین غشایی مرتبط با TNF است. این مولکول با مولکول CD40 روی ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B اتصال می‌یابد و باعث فعال شدن آنها می‌گردد (CD40 نیز از خانواده TNF است).

برخی از سلول‌های T فعال شده $CD4^+$ تبدیل به سلول‌های اجرایی می‌شوند که شامل ۳ گروهند:

۱ - زیرگروه $TH1$ که اینترفرون گاما ترشح می‌کند و اینترفرون گاما همراه با اتصال با CD40L باعث فعال شدن قوی ماکروفاژها می‌شود.

۲ - زیرگروه $TH2$ که IL-4 تولید می‌کند که باعث تحریک تمایز سلول به پلاسماسل‌ها می‌شوند و در نتیجه IgE تولید می‌شود و IL-5 تولید می‌کند که باعث فعالیت ائوزینوفیل‌ها می‌شود و IL-13 تولید می‌کند که باعث فعالیت سلول‌های اپی‌تلیال مخاطی برای ترشح موکوس می‌گردد. همچنین مسیر آلترناتیو ماکروفاژها ($M2$) را فعال می‌کند که باعث ترمیم بافتی و فیبروز می‌گردد.

۳ - زیرگروه $TH17$ که اینترلوکین ۱۷ تولید می‌کند و نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها را فراخوانی می‌کند تا باکتری‌های خارج سلولی و قارچ‌ها را تخریب کنند.

لنفوسیت‌های T $CD8^+$ به سلول‌های لنفوتوکسیک تبدیل می‌شوند که دارای سیستم پرفورین-گرانزیم هستند و هنگامی که سلول T به سلول‌های دارای MHC-I متصل شود، پرفورین و گرانزیم آزاد می‌شوند. پرفورین به غشاء سلول هدف متصل می‌شود و باعث ورود گرانزیم‌ها به میکروب‌ها می‌شوند که آنها پروتئازهایی هستند که آبشار داخل سلول را فعال می‌کنند و باعث القای آپوپتوز سلول هدف می‌گردند.

گیرنده‌های محرک کمکی و مواری کمکی

گیرنده محرک کمکی اصلی CD28 است که با لیگاند‌های B7 روی سلول‌های ارائه کننده آنتی‌ژن متصل می‌شود.

و اینترفرون گاما هستند.

نکته مهم: IL-10 و $TGF-\beta$ سرکوب کننده ایمنی هستند.

۳ - برخی سایتوکاین‌ها محرک خونسازی هستند و فاکتور محرک کلونی نام دارند و باعث افزایش لکوسیت‌ها در پاسخ‌های التهابی می‌شوند. این فاکتورها توسط سلول‌های استرومای مغز استخوان و لنفوسیت‌های T و ماکروفاژها تولید می‌شوند و شامل GM-CSF و IL-7 هستند.

نکته مهم: مهم‌ترین اینترلوکین دارای اثرات سیستمیک IL-1 است که باعث تب می‌شود.

فعال شدن لنفوسیت‌ها و پاسخ ایمنی تطابقی

مراحل این پاسخ لنفوسیتی عبارتند از: شناسایی آنتی‌ژن، فعال شدن و تکثیر سلول‌های لنفوسیت، حذف آنتی‌ژن و کاهش پاسخ و ایجاد سلول خاطره‌ای.

۱ - به دام انداختن و عرضه آنتی‌ژن‌ها

میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌ها در اپی‌تلیوم و بافت‌ها توسط سلول‌های DC به دام می‌افتند و سپس آنها محتویات آنتی‌ژنی را به گره لنفاوی حمل کرده و به لنفوسیت ارائه می‌کنند.

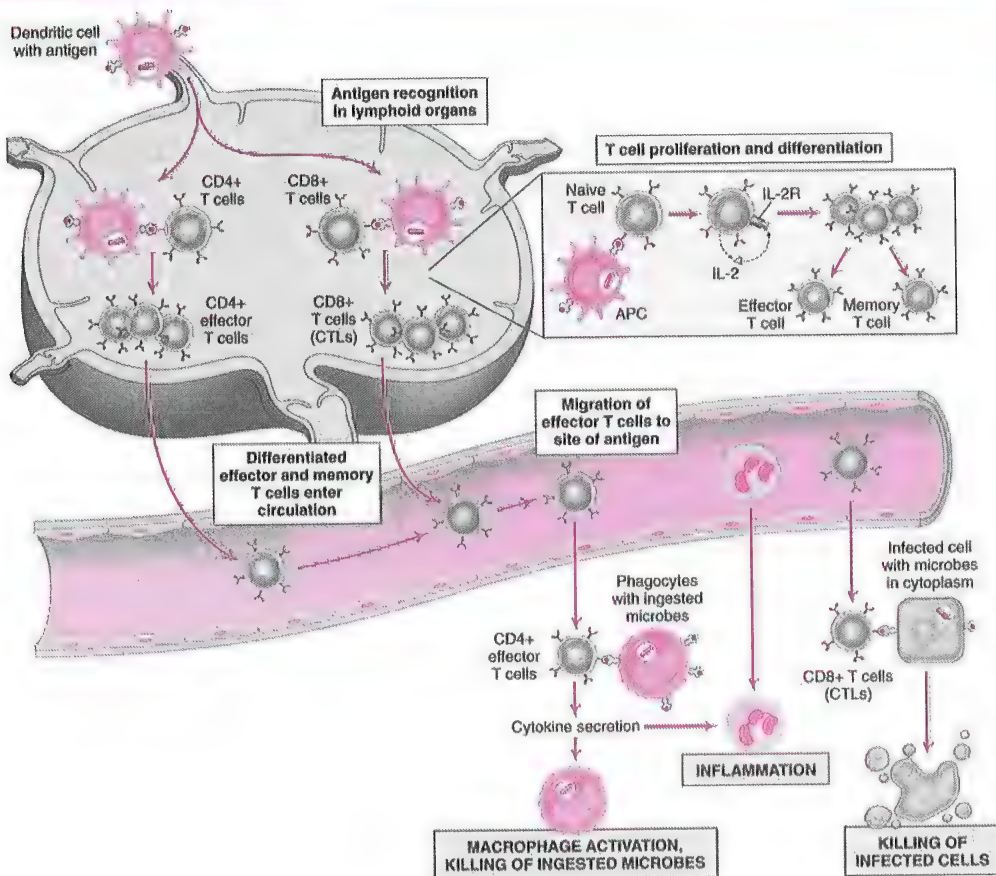
آنتی‌ژن‌ها همراه با مجموعه MHC عرضه شده و توسط لنفوسیت‌های T شناسایی می‌شوند. همچنین آنتی‌ژن‌ها به صورت محلول در فولیکول‌های لنفاوی توسط سلول‌های B شناسایی می‌شوند.

علاوه بر این میکروب‌ها سلول‌های ایمنی ذاتی را که رستپورهای شناسایی الگو (PRR) بیان کرده‌اند فعال می‌کنند. همچنین سلول‌های ارائه کننده آنتی‌ژن مولکول‌های محرک کمکی را بیان می‌کنند که این مولکول‌ها برای سلول T پروتئین‌های B7 شامل CD80 و CD86 هستند که توسط CD28 روی سلول T شناسایی می‌شوند.

در واقع اتصال اولیه آنتی‌ژنی پاسخ شماره ۱ و اتصال CD28 پاسخ شماره ۲ لنفوسیت است که باعث فعال شدن لنفوسیت می‌گردند.

در مورد سلول‌های B پاسخ شماره ۲ توسط اتصال CD21 روی سلول B با محصولات میکروبی القا می‌شود.

نکته مهم: در تولید واکنش‌ها، یک ماده مشابه میکروب به نام ادجوانت که پاسخ‌های ایمنی ذاتی را تحریک می‌کند همراه با آنتی‌ژن تزریق می‌شود و این ادجوانت سلول‌های ارائه کننده آنتی‌ژن را وادار به بیان مولکول‌های محرک کمکی می‌کند.



شکل ۵-۶. ایمنی سلولی. سلول‌های دندریتیک (DCs) آنتی‌ژن‌های میکروبی را از اپی‌تلیال و بافت‌ها می‌گیرند و این آنتی‌ژن‌ها را به گره‌های لنفی انتقال می‌دهند. در طول این فرایند، سلول‌های DC بالغ می‌شوند و سطوح بالایی از مولکول‌های MHC و محرک‌های کمکی را بیان می‌کنند. سلول‌های T دست‌نخورده، آنتی‌ژن‌های پپتیدی متصل با MHC که بر روی DCs نشان‌دار شده‌اند را شناسایی می‌کنند. این سلول‌های T فعال می‌شوند و تکثیر می‌یابند و به سلول‌های اجرایی و خاطره تمایز می‌یابند که به مناطق عفونت مهاجرت می‌کنند و عملکردهای مختلفی را در ایمنی سلولی انجام می‌دهند. سلول‌های T اجرایی $CD4^+$ و زیرگروه $TH1$ ، آنتی‌ژن‌های میکروب‌های فاگوسیت‌شده را شناسایی می‌کنند و فاگوسیت‌ها را فعال می‌کنند تا میکروب‌ها را از بین ببرند؛ زیرگروه‌های دیگر سلول‌های اجرایی فراخوانی لکوسیتی را افزایش می‌دهند و انواع مختلف پاسخ‌های ایمنی را تحریک می‌کنند، لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک $CD8^+$ (CTLs) سلول‌های آلوده حاوی میکروب‌هایی در سیتوپلاسمشان را از بین می‌برند. برخی از سلول‌های T فعال در اعضای لنفاوی باقی می‌مانند و به سلول‌های B برای تولید آنتی‌بادی‌ها کمک می‌کنند و برخی از سلول‌های T تمایز می‌یابند؛ سلول‌های خاطره با عمر زیاد (در اینجا نشان داده نشده است)، APC؛ سلول ارائه‌کننده آنتی‌ژن.

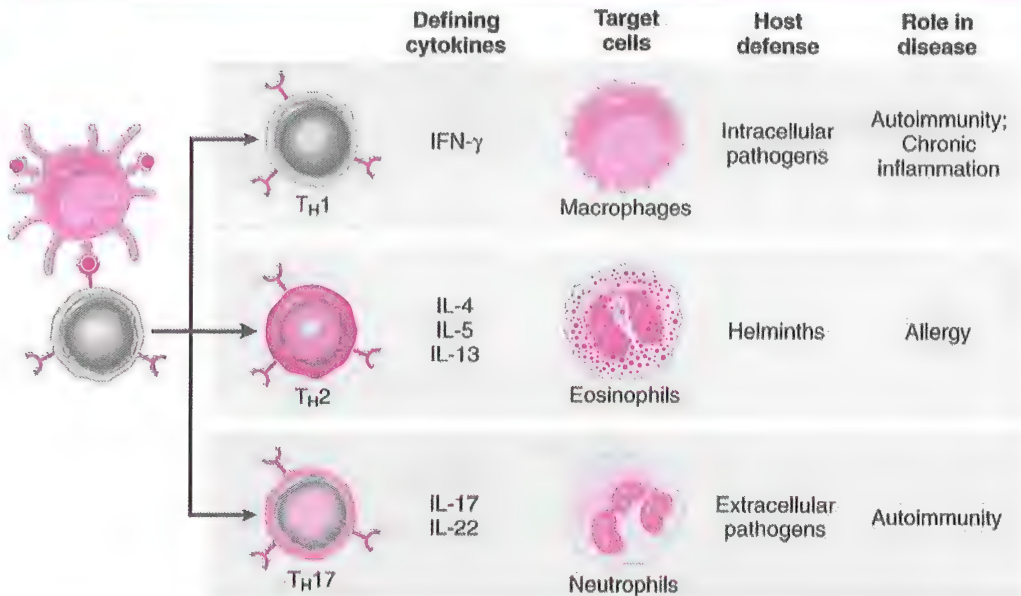
می‌یابند که کلاس‌های مختلف آنتی‌بادی را ترشح می‌کنند. دو مسیر فعالسازی سلول‌های B عبارتند از:

۱ - مسیر مستقل از سلول T، یعنی بسیاری از آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی و لیپیدی شاخص‌های آنتی‌ژنیک دارند که می‌توانند چندین مولکول آنتی‌بادی روی سلول‌های B را درگیر کرده و فعالیت B را شروع کنند.

گیرنده‌های مهاری کمکی اصلی $CD28$ و $CTLA4$ روی سلول T هستند که پیام‌های ارسالی از $CD28$ و TCR را متوقف و پاسخ سلول T را مهار می‌کنند.

۳ - ایمنی هومورال توسط لنفوسیت‌های B

لنفوسیت‌های B فعال شده، تکثیر یافته و به پلاسماسل تمایز



شکل ۵-۷. زیرگروه‌های سلول‌های T یاریگر (T_H)، در پاسخ به محرک‌های (عمدتاً سیتوکین‌ها) حاضر در زمان شناسایی آنتی‌ژن، سلول‌های $CD4^+$ T دست‌نخورده به جمعیت‌های سلول‌های اجرایی تمایز می‌یابند که مجموعه‌های متمایزی از سیتوکین‌ها را تولید می‌کنند که بر روی سلول‌های متفاوت عمل می‌کنند (به عنوان سلول‌های هدف نشان داده می‌شوند) و عملکردهای متفاوتی را دارا می‌باشند.

کیفیت ایمنی هومورال را بهبود می‌بخشد. به این فرآیند **بلوغ میل اتصالی** (*affinity maturation*) گویند.

نکته مهم: برخی از سلول‌های B به درون فولیکول مهاجرت کرده و مراکز زایگر تشکیل می‌دهند که منطقه اصلی تغییر ایزوتیپ و بلوغ میل اتصالی است. سلول T یاریگر هم به مراکز زایگر مهاجرت کرده و در آنجا به سلول‌های B کمک می‌کند که **سلول‌های T یاریگر فولیکولی** نام دارند (Tfh).

پاسخ ایمنی هومورال به روش‌های زیر با میکروب‌ها مقابله می‌کند:

۱ - آنتی‌بادی‌ها به میکروب متصل شده و آن را خنثی می‌کنند.

۲ - آنتی‌بادی IgG میکروب‌ها را می‌پوشاند و اپسونیزه کرده و آنها را هدف فاگوسیتوز قرار می‌دهد، زیرا فاگوسیت‌ها گیرنده‌هایی برای انتهای FC مولکول‌های IgG دارند.

۳ - IgG و IgM سیستم کمپلمان را از مسیر کلاسیک فعال کرده و محصولات کمپلمان فاگوسیتوز و تخریب میکروب را تسهیل می‌کنند.

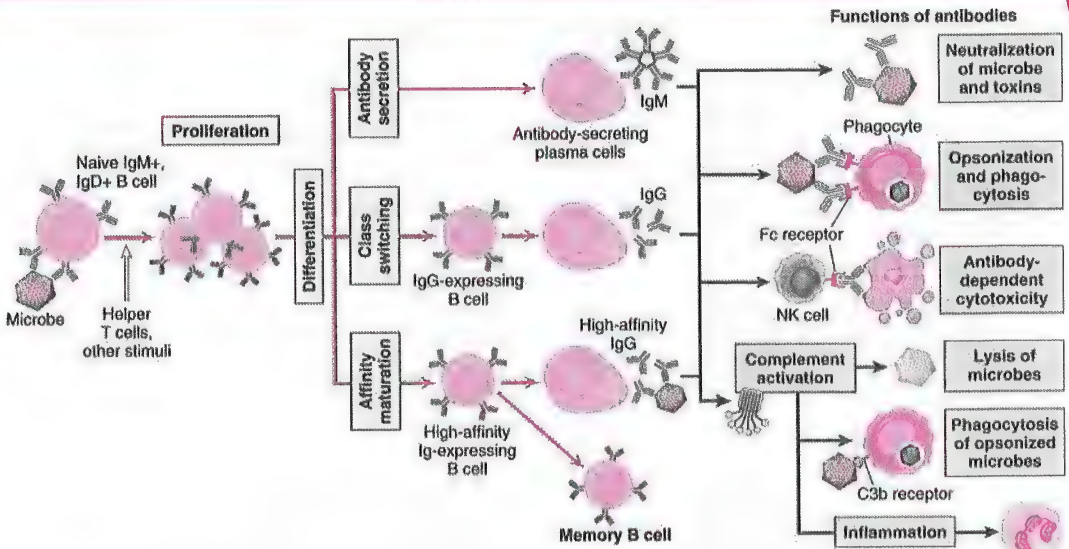
۴ - IgA در بافت‌های مخاطی ترشح شده و میکروب‌های

۲ - مسیر وابسته به سلول T. آنتی‌ژن‌های پروتئینی کروی به سلول‌های T یاریگر نیاز دارند. سلول‌های T یاریگر، CD40L بیان می‌کنند که با سلول B متصل می‌شوند. همچنین سلول‌های B به عنوان ارائه‌کننده آنتی‌ژن عمل می‌کنند یعنی آنتی‌ژن‌ها را بلعیده و تجزیه کرده و همراه با مولکول MHC-II به سلول T یاریگر عرضه می‌کنند. فعال‌شدن سلول‌های B باعث تمایز گروهی از آنها به پلاسماسل می‌شود.

هر پلاسماسل آنتی‌بادی‌هایی ترشح می‌کند که شبیه آنتی‌بادی‌های سطح همان سلول است.

پلی‌ساکاریدها و لیپیدها بیشتر باعث تولید IgM می‌شوند ولی آنتی‌ژن‌های پروتئینی و سابتوکاین‌های حاصل از سلول T یاریگر باعث القای IgA، IgG و IgE می‌گردند. تولید آنتی‌بادی‌های با اعمال متفاوت ولی اختصاصیت مشابه متکی بر تغییر کلاس زنجیره سنگین است که باعث افزایش طیف عملکرد آنتی‌بادی‌ها می‌شود.

نکته مهم: سلول‌های T یاریگر، سلول‌های B را برای تولید آنتی‌بادی‌های دارای تمایل بیشتر تحریک می‌کنند که این فرآیند



شکل ۸-۵. ایمنی همورال. لنفوسیت‌های B دست نخورده آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند و تحت تأثیر سلول‌های T_H و دیگر محرک‌ها (نشان داده نشده است)، سلول‌های B فعال می‌شوند تا تکثیر یابند و به پلاسماسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی تمایز یابند. برخی از سلول‌های B فعال شده متحمل تغییر کلاس زنجیره سنگین و بلوغ میل اتصال (affinity) می‌شوند و برخی تبدیل به سلول‌های خاطره مادام‌العمر می‌گردند. آنتی‌بادی‌هایی از کلاس‌های زنجیره سنگین متفاوت (ایزوتپ‌ها) عملکردهای اجرایی مختلفی را انجام می‌دهند، که در سمت راست نشان داده شده است. توجه کنید که آنتی‌بادی‌های نشان داده شده IgG هستند؛ این IgG و IgM کمپلمان را فعال می‌کنند.

نکته مهم: تعدادی از پلاسماسل‌ها به مغز استخوان مهاجرت کرده و تا سال‌ها در آنجا زنده می‌مانند و به میزان پایین آنتی‌بادی تولید می‌کنند.

نکته مهم: هدف اصلی واکنش‌های ایمنی ایجاد سلول‌های خاطره‌ای است.

افزایش حساسیت با واسطه ایمنی

این واکنش‌ها، واکنش‌های بیش از حد و شدید نسبت به آنتی‌ژن هستند و در افرادی که نسبت به آن آنتی‌ژن حساس هستند رخ می‌دهد.

علل واکنش‌های افزایش حساسیت عبارتند از:

۱- **خودایمنی:** واکنش علیه آنتی‌ژن‌های خودی. در حالت طبیعی سیستم ایمنی در برابر آنتی‌ژن‌های خودی واکنش نمی‌دهد که این پدیده تحمل خودی نام دارد. اما اگر این تحمل شکست بخورد باعث واکنش ایمنی در برابر سلول‌ها و بافت‌های خود فرد می‌گردد. این واکنش‌ها خودایمنی نام دارند.

۲- انواع مختلف واکنش در برابر میکروب‌ها:

موجود در مجاری گوارشی و تنفسی را خنثی می‌کند.

۵- IgG به صورت فعال از جفت رد می‌شود و تا زمان بلوغ ایمنی از نوزاد حفاظت می‌کند که به این فرآیند ایمنی غیرفعال (passive) گویند.

۶- IgE انگل‌های کرمی را پوشانده و با ماست‌سل‌ها و ائوزینوفیل‌ها در کشتن انگل همکاری می‌کند.

نکته مهم: نیمه عمر آنتی‌بادی‌های در گردش خون ۳ هفته است. زیرا مکانیسم‌های خاصی برای بازیافت IgG و کاهش کاتابولیسم آن وجود دارد.

۳- کنترل پاسخ ایمنی و حافظه ایمنولوژیک

اکثر لنفوسیت‌های اجرایی بعد از حذف پاتوژن، آپوپتوز شده و می‌میرند. گروهی از لنفوسیت‌ها تبدیل به سلول‌های خاطره‌ای با عمر طولانی می‌شوند که تا سال‌ها زنده می‌مانند. این سلول‌ها منبع وسیعی از لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن هستند. بنابراین در مواجهه مجدد با آنتی‌ژن‌ها سلول‌ها سریع‌تر و مؤثرتر پاسخ می‌دهند.

افزایش حساسیت نوع I (فوری)

پاسخ فوری در عرض چند دقیقه پس از اتصال آنتی ژن با آنتی‌بادی IgE متصل به سطح ماست‌سل‌ها اتفاق می‌افتد.

عوامل آلرژن باعث تحریک TH2 و IgE می‌شوند. افزایش حساسیت فوری ممکن است موضعی باشد (مثل رینیت فصلی و تب یونجه) و یا شدید باشد (مثل آسم) و یا مرگبار باشد (آنافیلاکسی).

توالی وقایع آلرژی عبارتند از:

- ۱ - **فعال شدن TH2 و تولید IgE**: مواد آلرژن از راه استنشاق یا بلع یا تزریق وارد بدن می‌شوند و سلول TH2 تحریک کرده و IL-4 و IL-5 و IL-13 ترشح می‌کنند. IL-4: سلول‌های B را تحریک به تولید IgE می‌کند. IL-5: ائوزینوفیل‌ها را فراخوانی و فعال می‌کند. IL-13: روی اپی‌تلیال اثر کرده و باعث ترشح موکوس می‌شود.

نکته: سلول‌های TH2 اغلب در پاسخ به مواد کموکاین مثل ائوتاکسین به محل التهاب فراخوانی می‌شوند.

۲ - حساس شدن ماست‌سل‌ها توسط IgE

ماست‌سل‌ها از پیش‌سازهای مغز استخوان مشتق می‌شوند و عمدتاً در نزدیکی عروق و اعصاب و زیر اپی‌تلیوم قرار دارند. آنها گیرنده‌های با تمایل بالا برای قسمت FC زنجیره سنگین IgE دارند که FcεRI نام دارد. معمولاً سطح IgE سرم بسیار پایین است ولی به دلیل تمایل بالای گیرنده ماست‌سل، همیشه به وسیله IgE اشغال شده است.

نکته مهم: علاوه بر ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌های گردش خون و ائوزینوفیل‌ها هم دارای گیرنده FcεRI هستند.

۳ - فعال شدن ماست‌سل و آزاد کردن واسطه‌ها.

آلرژن‌ها به مولکول‌های IgE سطح ماست‌سل‌ها متصل شده و ماست‌سل‌ها فعال می‌شوند و واسطه‌های مختلف تولید می‌کنند.

ماست‌سل‌ها سه نوع واسطه تولید می‌کنند:

(A) **آمین‌های واژواکتیو** که از ذخایر گرانول‌ها آزاد می‌شوند. این گرانول‌ها حاوی هیستامین هستند که باعث اتساع عروقی و افزایش نفوذپذیری عروقی و انقباض عضلات صاف و افزایش ترشح موکوس می‌شود.

سایر واسطه‌ها شامل فاکتورهای کموتاکتیک نوتروفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها و پروتئازهای خنثی مثل تریپتاز و پروتئوگلیکان اسیدی (هپارین و کندرویتین سولفات) هستند. تریپتازها باعث

(A) اگر واکنش در برابر میکروب‌ها شدید باشد یا آنتی ژن میکروبی پایدار باشد آنتی‌بادی‌ها به آنتی ژن‌ها متصل و کمپلکس ایمنی ایجاد می‌گردد که در بافت‌ها رسوب و التهاب ایجاد می‌کند. مثال آن گلومرولونفریت ناشی از استرپتوکوک است.

(B) پاسخ سلول T در برابر میکروب‌های مقاوم به صورت گرانولوم است که مثال آن بیماری سل است.

(C) گاهی آنتی‌بادی‌ها یا سلول‌های T با بافت میزبان واکنش متقاطع می‌دهند. این امر اساس بیماری روماتیسمی قلب است.

(D) گاهی در طی فرآیند از بین بردن عفونت، بافت میزبان آسیب می‌بیند. مثل هپاتیت ویروسی

۳ - **واکنش در برابر آنتی ژن‌های محیطی**: ۲۰٪ افراد به مواد محیطی شایع مثل گرده گیاهان و داروها و یون‌های فلزی آلرژی دارند و از لحاظ ژنتیکی مستعد پاسخ غیرطبیعی به آنتی ژن‌ها هستند.

طبقه‌بندی واکنش‌های افزایش حساسیت

به ۴ نوع تقسیم می‌شوند که سه نوع آنها با واسطه آنتی‌بادی و نوع چهارم با واسطه سلول T است.

۱ - **واکنش افزایش حساسیت فوری** یا نوع I که آلرژی نام دارد. در اینجا سلول‌های TH2 و IgE و ماست‌سل‌ها دخیل هستند. ماست‌سل‌ها واسطه‌هایی آزاد می‌کنند که روی عروق خونی و عضله صاف عمل می‌کنند.

۲ - **اختلالات با واسطه آنتی‌بادی یا نوع II** که ناشی از IgM و IgG هستند که به آنتی ژن‌های سطح سلول و بافت متصل می‌شوند. آنتی‌بادی‌ها از طریق فاگوسیتوز یا لیز سلول باعث آسیب می‌شوند.

۳ - **اختلالات با واسطه کمپلکس ایمنی یا نوع III** که IgM و IgG به آنتی ژن‌های در گردش خون متصل می‌شوند و کمپلکس آنتی‌بادی آنتی ژن تشکیل می‌دهند که در بستر عروقی رسوب می‌کند. لکوسیت‌های فراخوانده شده مثل نوتروفیل و مونوسیت از طریق آزاد کردن لیزوزوم‌ها و تولید رادیکال‌های سمی باعث تخریب بافت می‌شوند.

۴ - **اختلالات با واسطه سلول T یا نوع IV** که در آنها سلول‌های TH1 و TH17 سایتوکاین‌هایی تولید می‌کنند که با ایجاد التهاب و فعال‌سازی نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها باعث آسیب بافتی می‌شوند.

جدول ۲-۵. مکانیسم‌های واکنش‌های افزایش حساسیت

نوع	مکانیسم‌های ایمنی	ضایعات آسیب‌شناختی	سردهسته
افزایش حساسیت فوری (نوع I)	تولید آنتی‌بادی IgE ← رهاسازی فوری آمین‌های وازواکتیو و سایر واسطه‌ها از ماست‌سل‌ها، سپس فراخوانی سلول‌های التهابی	اتساع عروقی، ادم، انقباض عضلات صاف، تولید موکوس، آسیب بافتی، التهاب	آنافیلاکسی، آلرژی‌ها، آسم برونشی (انواع آتوپیک)
افزایش حساسیت با واسطه آنتی‌بادی (نوع II)	تولید IgG و IgM ← اتصال به آنتی‌ژن روی بافت یا سلول هدف ← فاگوسیتوز یا لیز سلول هدف با واسطه کمپلمان فعال شده یا گیرنده‌های Fc، فراخوانی لکوسیت‌ها	فاگوسیتوز و لیز سلول‌ها؛ التهاب؛ در بعضی بیماری‌ها، اختلال عملکردی بدون آسیب سلول یا بافت	آمنی همولیتیک خودایمن، سندرم گودپاسچر
افزایش حساسیت با واسطه کمپلکس ایمنی (نوع III)	رسوب کمپلکس آنتی‌ژن - آنتی‌بادی ← فعال شدن کمپلمان ← فراخوانی لکوسیت‌ها به وسیله محصولات کمپلمان و گیرنده‌های Fc ← رهاسازی آنزیم‌ها و سایر مولکول‌های توکسیک	التهاب، واسکولیت نکروزان (نکروز فیبرینوئید)	لوپوس اریتماتوی سیستمیک، بعضی انواع گلوмерولونفریت، بیماری سرم، واکنش آرتوس
افزایش حساسیت با واسطه سلول (نوع IV)	لنفوسیت‌های T فعال ← ۱) رهاسدن سایتوکاین‌ها، التهاب و فعال شدن ماکروفاژها، ۲) سیتوتوکسیسیته با واسطه سلول T	ارتشاح سلولی دور عروق، ادم، تشکیل گرانولوم، تخریب سلول	درماتیت تماسی، مولتیپل اسکلروز، دیابت نوع I، توبرکلوز

Ig: ایمونوگلوبولین

تولید کینین و شکستن اجزای کمپلمان می‌شوند.

(B) واسطه‌های لیپیدی تازه سنتز شده

ماست‌سل‌ها پروستاگلندین و لکوترین ترشح می‌کنند.

- پروستاگلندین D₂ فراوان‌ترین واسطه از مسیر سیکلواکسیژناز در ماست‌سل‌ها است که باعث اسپاسم مجاری تنفسی و افزایش موکوس می‌گردد.

- لکوترین C₄ و D₄ قوی‌ترین عوامل ایجادکننده اسپاسم و منقبض کننده عروق هستند.

- LTB₄ هم نقش کموتاکتیک برای نوتروفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها و مونوسیت‌ها دارد.

C سایتوکاین‌ها مثل TNF و کموکاین‌ها و IL-4 و IL-5 که باعث واکنش فاز تأخیری می‌گردند.

نکته مهم: نقش ماست‌سل‌ها و T_{H2} در حالت طبیعی در بدن دفاع در برابر انگل‌ها و کرم‌ها و برخی باکتری‌ها است.

علل ایجاد آلرژی

(A) عامل تعیین کننده ایجاد حساسیت فوری ژنتیک است و

وضعیت افزایش تمایل به واکنش‌های حساسیت فوری آتوپیک نام دارد. این افراد سطح بالای IgE و تعداد T_{H2} بیشتری دارند. ژن‌های دخیل در آتوپیک شامل HLA و سایتوکاین‌های T_{H2} هستند. همچنین بخشی از گیرنده FcεR1 و ADAM33 نیز نقش دارند.

(B) فاکتورهای محیطی مستعد کننده آلرژی هستند. مثل گرده‌های محیط و عفونت‌های ویروسی و عفونت‌های باکتریایی پوست.

(C) محرک‌های غیرآنتی‌ژنیک مثل سرما و گرما عامل ۲۰ تا ۳۰٪ موارد افزایش حساسیت هستند. در اینجا سلول‌های T_{H2} و IgE دخالت ندارند. احتمالاً ماست‌سل‌ها به طور غیرطبیعی حساس شده‌اند.

فرزیه بهداشتی

مواجهه با عفونت‌ها و میکروب‌ها در دوران کودکی سیستم ایمنی را برای مهار پاسخ‌های آلرژیک آموزش می‌دهد. بنابراین امروزه بهداشتی بودن بیش از حد کودکان باعث ایجاد آلرژی در

جدول ۳-۵. بیماری‌های ناشی از افزایش حساسیت فوری

سندرم بالینی	تظاهرات بالینی و پاتولوژیک
آنافیلاکسی (ناشی از داروها، نیش زنبور، غذا)	افت فشارخون (شوک) ناشی از اتساع عروقی؛ انسداد مجاری هوایی ناشی از ادم حنجره
آسم برونشی	انسداد مجاری هوایی ناشی از افزایش فعالیت عضله صاف برونش؛ التهاب و آسیب بافتی ناشی از پاسخ فاز تأخیری
رینیت آلرژیک، سینوزیت (تب یونجه)	افزایش ترشح موکوس؛ التهاب سینوس‌ها و مجاری هوایی فوقانی
آلرژی‌های غذایی	افزایش حرکات پرستالیتیک ناشی از انقباض عضلات روده، که منجر به استفراغ و اسهال می‌شود

بیماری‌های با افزایش حساسیت نوع II (با واسطه آنتی‌بادی)

این اختلالات توسط آنتی‌بادی‌هایی ایجاد می‌شوند که بر ضد آنتی‌ژن هدف روی سطح سلول یا سایر اجزای بافتی تولید می‌گردند. آنتی‌ژن مربوطه ممکن است مولکول طبیعی درون‌زاد از غشاء سلولی و یا ممکن است آنتی‌ژن برون‌زاد باشد.

مکانیسم بیماری با واسطه آنتی‌بادی

آنتی‌بادی‌ها از طریق هدف فاگوسیتوز قرار دادن سلول و فعال کردن کمپلمان و یا تداخل در اعمال طبیعی سلول باعث بیماری می‌شوند.

این آنتی‌بادی‌ها تمایل بالا جهت اتصال دارند و قادر به فعال کردن کمپلمان و اتصال به گیرنده Fc هستند.

۱- اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز. وقتی سلول‌های در حال گردش مثل اریتروسیت‌ها و پلاکت‌ها توسط اتوانتی‌بادی‌ها پوشانده شوند مورد هدف فاگوسیت‌ها قرار می‌گیرند. این فاگوسیت‌ها گیرنده برای انتهای Fc آنتی‌بادی IgG و C3 کمپلمان دارند که اپسونیزاسیون انجام می‌دهند. سلول‌های اپسونیزه شده در طحال حذف می‌شوند.

تخریب با واسطه آنتی‌بادی در بیماری‌های زیر رخ می‌دهد:

(A) واکنش انتقال خون ناسازگار

(B) بیماری همولیتیک نوزادی که IgG مادر موجب تخریب

بزرگسالی می‌گردد. این مسأله عامل افزایش آلرژی در کشورهای توسعه یافته است.

تظاهرات آسیب‌شناسی

۱) پاسخ فوری که توسط گرانول‌های ماست سل‌ها و واسطه‌های لیپیدی ایجاد شده و با اتساع عروقی و نشت عروقی و اسپاسم عضلات صاف مشخص می‌شود که ظرف ۵ تا ۳۰ دقیقه شروع شده و ظرف ۱ ساعت فروکش می‌کند.

۲) واکنش تأخیری ثانویه توسط سایتوکاین‌ها ایجاد می‌شود که ۲ تا ۸ ساعت بعد شروع شده و تا چند روز تداوم می‌یابد و با التهاب و تخریب بافتی مشخص می‌گردد.

- سلول‌های اصلی در این فاز تأخیری $TH2$ و نوتروفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها هستند.

- نوتروفیل‌ها توسط کموکاین‌ها فراخوانی می‌شوند و باعث التهاب و تخریب بافتی می‌شوند.

- ائوزینوفیل‌ها توسط ائوتاکسین فراخوانی می‌شوند و پروتئین MBP و پروتئین کاتیونیک ائوزینوفیل را ترشح می‌کنند که برای سلول‌های اپی‌تلیال سمی است.

- همچنین ائوزینوفیل‌ها $LTC4$ و فاکتور فعال کننده پلاکت (PAF) را تولید می‌کنند. سلول‌های $TH2$ نیز واکنش را تشدید می‌کنند و باعث آسیب اپی‌تلیال می‌شوند.

تظاهرات بالینی

واکنش افزایش حساسیت فوری ممکن است موضعی یا سیستمیک باشد.

نوع تماس با آنتی‌ژن ماهیت واکنش را تعیین می‌کند.

مواجهه با آنتی‌ژن‌های پروتئینی مثل سم زنبور یا داروهایی مثل پنی‌سیلین باعث آنافیلاکسی سیستمیک می‌گردد و در عرض چند دقیقه خارش و کهیر و اریتم رخ می‌دهد و بلافاصله اختلال تنفسی آغاز می‌شود که به دلیل انقباض مجاری تنفسی و ادم حنجره و ترشح موکوس است. همچنین استفراغ و کرامپ شکمی و اسهال رخ می‌دهد. در صورت عدم درمان افت فشارخون و شوک آنافیلاکتیک رخ می‌دهد و بیمار می‌میرد. واکنش‌های حساسیت موضعی زمانی است که آنتی‌ژن محدود به محل خاص مثل پوست یا گوارش یا ریه باشد. مثال‌ها شامل درماتیت آتوپیک، آلرژی غذایی و تب یونجه و آسم می‌باشند.

RBC جنین می‌شود.

C) آنتی همولیتیک خودایمنی و آگرانولوسیتوز و ترومبوسیتوپنی خودایمنی

D) واکنش‌های دارویی خاص که یک دارو به RBC می‌چسبد و آنتی‌بادی‌های علیه کمپلکس دارو- پروتئین تولید می‌شود.

۲- التهاب: آنتی‌بادی‌های متصل به آنتی‌ژن سلولی سیستم کمپلمان را فعال می‌کنند که کمپلمان باعث فراخوانی نوتروفیل و مونوسیت می‌شود. این التهاب مسئول آسیب بافتی در گلومرولونفریت و رد عروق پیوند اعضا است.

۳- اختلال عملکرد وابسته به آنتی‌بادی. در این واکنش آنتی‌بادی بدون ایجاد التهاب یا آسیب سلولی باعث اختلال عملکرد سلول می‌شود.

A) در میاستنی گراو آنتی‌بادی ضد گیرنده استیل‌کولین در صفحه انتهایی حرکتی باعث مهار انتقال عصبی عضلانی و ضعف عضلانی می‌شود.

B) در بیماری گریوز آنتی‌بادی ضد هورمون محرکه تیروئید باعث تحریک سلول‌های تیروئید می‌شود.

C) آنتی‌بادی‌های علیه هورمون‌ها باعث خنثی کردن و مهار عملکرد این مولکول‌ها شوند.

بیماری‌های با واسطه کمپلکس ایمنی (نوع III)

A) کمپلکس آنتی‌ژن-آنتی‌بادی در گردش خون در عروق خونی رسوب کرده و باعث فعالیت کمپلمان و التهاب حاد می‌شود.

B) ممکن است کمپلکس‌ها علیه آنتی‌ژن‌های از قبل کاشته شده تشکیل گردند (کمپکس ایمنی درجا) آنتی‌ژن‌ها در این کمپلکس ۲ نوعند.

- برون‌زاد مثل پروتئین خارجی تزریق شده یا میکروب‌ها
- درون‌زاد مثل خودایمنی علیه آنتی‌ژن‌های خود فرد
بیماری‌های نوع III اغلب کلیه‌ها (گلومرولونفریت) و مفاصل (آرتریت) و عروق کوچک (واسکولیت) ایجاد می‌کنند چرا که مناطق شایع رسوب کمپلکس ایمنی این مناطق هستند.

بیماری کمپلکس ایمنی سیستمیک

بیماری سرم حاد سر دسته این بیماری‌ها است و در افرادی که آنتی‌بادی‌های گونه‌های دیگر دریافت کنند (مثل گلوبولین اسبی ضد تیموسیت در پیوند اعضا) دیده می‌شود.

پاتوژنز آنها سه مرحله دارد:

۱- تشکیل کمپلکس ایمنی که حدود ۱ هفته پس از ورود پروتئین رخ می‌دهد.

۲- رسوب کمپلکس ایمنی که تحت تأثیر مشخصات کمپلکس‌ها و تغییرات عروقی هستند.

به طور کلی کمپلکس‌های با اندازه متوسط پاتوژنیک‌ترین کمپلکس‌ها هستند.

اعضایی که خون در آنها فیلتر می‌شود مثل ادرار و مایع سینوویال مناطق تغلیظ کمپلکس‌ها هستند. بنابراین بیماری کمپلکس ایمنی عمدتاً گلومرول‌ها و مفاصل را درگیر می‌کند.

۳- التهاب بافتی. رسوب کمپلکس ایمنی باعث فعال شدن کمپلمان و درگیری گیرنده Fc لکوسیت‌ها می‌شود. معمولاً آنتی‌بادی‌ها از نوع IgM یا IgG هستند.

مصرف کمپلمان باعث کاهش سطح C3 می‌شود که به عنوان نشانگر قابل استفاده است.

این مرحله حدود ۱۰ روز پس از تجویز آنتی‌ژن رخ می‌دهد و تظاهرات آن تب و کپهر و درد مفاصل و بزرگی غدد لنفاوی و پروتئینوری است.

ضایعات حاصل در عروق واسکولیت و در کلیه گلومرولونفریت و در مفاصل آرتریت نام دارد.

رشد شناسی بیماری کمپلکس ایمنی

نمای اصلی آن واسکولیت حاد همراه با نکروز فیبرینوئید دیواره عروق و نفوذ شدید نوتروفیلی است. در میکروسکوپ الکترونی این کمپلکس‌ها به صورت رسوبات متراکم الکترونی در غشاء پایه گلومرولی هستند. در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس رسوبات گرانولار ایمونوگلوبولین و کمپلمان قابل مشاهده‌اند.

سیر بالینی

در بیماری سرم حاد، ضایعات به دنبال تخریب کمپلکس ایمنی رفع می‌شوند.

بیماری سرم مزمن که ناشی از مواجهه مکرر با آنتی‌ژن است در لوپوس و بیماری‌های دیگری مثل گلومرولونفریت غشایی و واسکولیت‌ها دیده می‌شود.

بیماری کمپلکس ایمنی موضعی (واکنش آرتوس)

واکنش آرتوس شکلی از بیماری کمپلکس ایمنی موضعی است که در آن ناحیه‌ای از نکروز بافتی در اثر واسکولیت حاد ایجاد

جدول ۴-۵. مثال‌هایی بیماری‌های با واسطه آنتی‌بادی (افزایش حساسیت نوع II)

بیماری	آنتی‌ژن هدف	مکانیسم‌های بیماری	تظاهرات بالینی و آسیب‌شناسی
آنمی همولیتیک خودایمن	پروتئین‌های غشای سلول گلبول قرمز	اپسونیزه و فاگوسیتوز گلبول‌های قرمز	همولیز، آنمی
پورپورای ترومبوسیتوپنیک خودایمن	پروتئین‌های غشای پلاکت (اینترگرین GpIIb/IIIa)	اپسونیزه و فاگوسیتوز پلاکت‌ها	خونریزی
پمفیگوس ولگاریس	پروتئین‌های اتصالات بین سلولی در سلول‌های اپیدرم (دسموگالین‌ها)	فعال شدن پروتئازها با واسطه آنتی‌بادی، اختلال اتصالات بین سلولی	وزیکول‌های پوستی (تاول)
واسکولیت ناشی از ANCA	پروتئین‌های گرانول نوتروفیل، احتمالاً آزاد شده از نوتروفیل‌های فعال	دگرانولاسیون نوتروفیل و التهاب	واسکولیت
سندرم گودپاسچر	پروتئین در غشاهای پایه گلوмерول‌های کلیوی و آلوئول‌های ریوی	التهاب با واسطه کمپلمان و گیرنده Fc	نفريت، خونریزی ریوی
تب روماتیسمی حاد	آنتی‌ژن دیواره سلولی استرپتوکوک؛ واکنش‌های متقاطع آنتی‌بادی با آنتی‌ژن میوکارد	التهاب، فعال شدن ماکروفاژ	میوکاردیت، آرتریت
میاستنی گراویس	رستپور استیل‌کولین	آنتی‌بادی مهار کننده اتصال استیل کولین، رستپورها دچار تنظیم کاهشی می‌شوند	ضعف عضلانی، فلجی
بیماری گریوز (هیپر تیروئیدیسم)	رستپور TSH	تحریک گیرنده‌های TSH با واسطه آنتی‌بادی	هیپر تیروئیدیسم
آنمی بدخیم	فاکتور درون‌زاد سلول‌های جداری معدی (پریتال)	خنثی‌سازی فاکتور درون‌زاد، کاهش جذب ویتامین B12	اریتروپوئز غیرطبیعی، آنمی

ANCA، آنتی‌بادی‌های سیتوپلاسمی ضد نوتروفیل؛ TSH، هورمون محرک تیروئید

(A) التهاب با واسطه $CD4^+$ T

سر دسته آنها واکنش افزایش حساسیت تأخیری (DTH) است که یک واکنش بافتی به آنتی‌ژن‌هایی است که به افراد ایمن تجویز می‌شود. آنتی‌ژن تجویز شده باعث واکنش جلدی قابل شناسایی در طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت می‌شود.

سلول‌های $TH1$ عمدتاً اینترفرون گاما ترشح می‌کنند که مسئول عمده تظاهرات DTH است. ماکروفاژهای فعال شده توسط اینترفرون گاما، میکروب‌ها را نابود می‌کنند و بافت را

می‌شود. کمپلکس‌های ایمنی در محل تزریق آنتی‌ژن ایجاد شده و باعث التهاب می‌شوند. ضایعه آرتوس در عرض چند ساعت ایجاد شده و ۴ تا ۱۰ ساعت بعد به اوج می‌رسد و محل تزریق دچار ادم و خونریزی و زخم می‌شود.

بیماری‌های با واسطه سلول T (نوع IV)

در این بیماری‌ها واکنش به عوامل شیمیایی و میکروب‌ها توسط سلول‌های T ایجاد می‌شود. این واکنش‌ها دو گروهند:

تخریب می‌کنند. سلول‌های $TH17$ نیز سایتوکاین‌هایی تولید می‌کنند که نوتروفیل و مونوسیت را فرا می‌خوانند.

مثال‌های بالینی:

۱ - مثال کلاسیک DTH واکنش توپرکولین است که تست جلدی PPD نام دارد. در این بیماری پروتئین داخل جلدی خالص PPD که حاوی آنتی‌ژن مایکوباکتریوم توپرکلوز است به داخل جلد تزریق می‌شود. در افرادی که قبلاً مواجهه داشته‌اند در محل تزریق قرمزی و تورم در ۸ تا ۱۲ ساعت آغاز شده و ظرف ۲۴ تا ۷۲ ساعت به اوج می‌رسد و سپس فروکش می‌کند. در DTH تجمع سلول‌های تک‌هسته‌ای شامل $CD4^+ T$ و ماکروفاژها در اطراف ونول‌ها دیده می‌شود که یک حلقه پری‌واسکولر تشکیل می‌دهند.

۲ - واکنش DTH طولانی علیه میکروب‌های پایدار التهاب گرانولوماتوز نام دارد. ارتشاح اطراف عروقی ظرف ۲ تا ۳ هفته تبدیل به ارتشاح ماکروفاژی می‌شود. این ماکروفاژها بزرگ و مسطح و پهن و ائوزینوفیلیک می‌شوند که سلول اپی‌تلیوئید نام دارند.

این سلول‌های اپی‌تلیوئید تحت تأثیر اینترفرون گاما به هم پیوسته و سلول غول‌آسای چند هسته‌ای تشکیل می‌دهند. تجمع سلول‌های اپی‌تلیوئید که توسط حلقه‌ای از لنفوسیت‌ها فرا گرفته شوند گرانولوم نام دارد. در واقع گرانولوم التهاب مزمن با واسطه $TH1$ و ماکروفاژها است.

گرانولوم‌های قدیمی حاشیه‌ای از فیبروبلاست‌ها و بافت همبند دارند.

۳ - گرانولوم‌ها در عفونت‌های کرمی مثل شistosوما دارای ائوزینوفیل نیز هستند و سلول‌های $TH2$ دخالت دارند.

۴ - درماتیت تماسی که توسط آسیب با سم پیچک سمی یا بلوط سمی ایجاد شده و به سمت درماتیت وزیکولر پیش می‌رود. در اینجا ماده شیمیایی به پروتئین‌های خودی متصل و ساختار را تغییر می‌دهد و پپتیدهای مشتق از آنها توسط سلول‌های T شناسایی می‌شوند و واکنش را القا می‌کنند.

۵ - واکنش‌های دارویی هم مکانیسم مشابه دارند و باعث راش جلدی می‌شوند.

۶ - بیماری‌های خودایمنی مثل آرتریت روماتوئید و اسکروز مولتیپل و بیماری التهابی روده.

(B) سیتوتوکسیسته با واسطه $CD8^+ T$

در اینجا سلول‌های سیتوتوکسیک لنفوسیتی، سلول‌های

هدف بیان‌کننده آنتی‌ژن را می‌کشند و باعث تخریب بافتی می‌شوند. سلول‌های T مولکول‌های MHC کلاس I را شناسایی می‌کنند و باعث کشتن سلول می‌شوند. مثال‌های بالینی عبارتند از:

- دیابت نوع ۱

- رد پیوند

- هپاتیت ویروسی

همچنین سلول‌های $CD8^+ T$ سایتوکاین‌های مخصوص مانند $IFN-\gamma$ تولید می‌کنند که در واکنش‌های التهابی به دنبال عفونت ویروسی و حساسیت‌ها دخیل هستند.

بیماری‌های خودایمنی

این بیماری‌ها ۱ تا ۲٪ جمعیت را درگیر می‌کند.

در این بیماری‌ها اتوآنتی‌بادی‌های با فعالیت بالا کشف شده است. همچنین فعالیت سلول‌های T خود واکنش دهنده دیده شده است.

این بیماری‌ها ممکن است اختصاصی عضو باشند مثل تیروئید یا کلیه، یا اینکه سیستمیک و علیه اعضای متعدد باشند که اساساً بافت همبند و عروق خونی را درگیر می‌کنند و بنابراین بیماری کلاژن واسکولر یا بیماری بافت همبند نیز نام دارند.

مفهوم تحمل ایمنی

تحمل ایمنی فقدان پاسخ ایمنی به یک آنتی‌ژن به دنبال تماس لنفوسیت اختصاصی با آن آنتی‌ژن است. در واقع تحمل خودی به معنای فقدان پاسخ ایمنی در برابر بافت‌های خودی است.

در جریان تکامل ایمنی ممکن است گیرنده‌هایی روی لنفوسیت‌های B و T ایجاد شوند که تمایل پاسخدهی به آنتی‌ژن‌های خودی را داشته باشند. این لنفوسیت‌ها باید به روش‌های خاص توسط سیستم ایمنی حذف شوند تا واکنش ایمنی خودی ایجاد نشود.

این مکانیسم‌ها عبارتند از: تحمل مرکزی و تحمل محیطی.

۱- تحمل مرکزی

مکانیسم آن حذف آپوپتوتیک لنفوسیت‌های B و T خودواکنشگر در طی بلوغ در اعضای لنفاوی مرکزی (تیموس و مغز استخوان) است.

در تیموس آنتی‌ژن‌های پروتئینی خودی توسط سلول‌های ارائه‌کننده آنتی‌ژن ارائه می‌شوند و سلول‌های T که با این

جدول ۶-۵. بیماری‌های با واسطه سلول T

بیماری	ویژگی سلول‌های T	مکانیسم‌های اساسی آسیب بافتی	تظاهرات بالینی و آسیب‌شناسی
آرتریت روماتوئید	کلاژن پروتئین‌های خودی سیترولینه	التهاب با واسطه سیتوکین‌ها TH17 (و TH1؟)؛ نقش آنتی‌بادی‌ها و کمپلکس‌های ایمنی؟	آرتریت مزمن با التهاب، تخریب غضروف مفصلی
مالتیپل اسکلروزیس	آنتی‌ژن‌های پروتئینی در میلین (پروتئین بازی میلین)	التهاب با واسطه سیتوکین‌های TH1 و TH17، تخریب میلین توسط ماکروفاژهای فعال	دمیئلینایسیون در CNS با التهاب اطراف عروقی؛ فلج
دیابت شیرین نوع I	آنتی‌ژن‌های سلول‌های β جزایر لانگرهانس پانکراسی (انسولین، گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز و غیره)	التهاب با واسطه سلول T، تخریب سلول‌های جزایر لانگرهانس توسط CTLs	انسولیت (التهاب مزمن در جزایر لانگرهانس، تخریب سلول‌های β دیابت)
بیماری التهابی روده	بـاکتری‌های روده‌ای؛ آنتی‌ژن‌های خودی؟	التهاب با واسطه سیتوکین‌های TH1 و TH17	التهاب و انسداد مزمن روده‌ای
پسوریازیس	ناشناخته	التهاب با واسطه سیتوکین‌های TH17 عمدتاً	پلاک‌های مخرب در پوست
حساسیت تماسی	مواد شیمیایی محیطی مختلف (مانند اورشیول حاصل از سم پیچک و بلوک سمی، داروهای درمانی)	التهاب با واسطه سیتوکین‌های TH1 (و TH17؟)	نکروز اپیدرم، التهاب درم که موجب راش و تاول‌های پوستی می‌شود

۲ - تحمل میطی

چندین مکانیسم در خاموش کردن محیطی سلول‌های B و T خودواکنشگر دخیل هستند.

(A) انرژی که به معنای غیرفعالسازی لنفوسیت‌ها در اثر روبروشدن با آنتی‌ژن‌ها است. علت انرژی عدم بیان مولکول‌های کمکی مثل مولکول‌های B7 روی سلول‌های ارائه کننده آنتی‌ژن و یا فعال شدن گیرنده مهاری روی سلول T است. (B) سرکوب توسط سلول T تنظیم کننده

سلول T تنظیمی در تیموس ایجاد شده و سطوح بالایی از CD25 و زنجیره آلفا گیرنده IL-2 و فاکتور رونویسی به نام FoxP3 را بیان می‌کند. هم IL-2 و هم FoxP3 برای تکامل و حفظ سلول‌های T تنظیم مورد نیازند.

نکته مهم: جهش در FoxP3 باعث خودایمنی می‌شود و بیماری خودایمنی سیستمیک به نام IPEX (اختلال ایمنی، پلی‌اندوکرینوپاتی، انتروپاتی، وابسته به X) ایجاد می‌گردد.

آنتی‌ژن‌ها واکنش دهند دچار آپوپتوز می‌شوند که این فرآیند **گزینش یا حذف منفی** نام دارد.

پروتئین AIRE (تنظیم کننده خودایمنی) باعث بیان آنتی‌ژن‌های خودی در تیموس شده و باعث حذف سلول‌های T خودواکنشگر می‌گردد. جهش در این ژن AIRE باعث پلی‌اندوکرینوپاتی خودایمنی می‌شود. سلول‌های B هم در مغز استخوان به همین روش حذف می‌شوند.

نکته مهم: برخی از سلول‌های T خودواکنشگر حذف نمی‌شوند و زنده مانده و تبدیل به سلول‌های T تنظیم کننده می‌شوند. بعضی از سلول‌های B خودواکنشگر هم حذف نشده و تحت بازآرایی دوم قرار گرفته و گیرنده‌های جدیدی بروز می‌دهند که خودواکنشگر نیستند که این فرآیند **ویرایش گیرنده** نام دارد.

نکته مهم: تحمل مرکزی کامل نیست و برخی از لنفوسیت‌ها به سمت بافت‌های محیطی فرار می‌کنند. بنابراین آنها باید دچار تحمل محیطی شوند.

جدول ۷-۵. بیماری‌های خودایمنی

اختصاصی یک عضو	سیستمیک
بیماری‌های با واسطه آنتی‌بادی‌ها	
آنمی همولیتیک خودایمنی	لوپوس اریتماتوی سیستمیک
ترومبوسیتوپنی خودایمن	
گاستریت آتروفیک خودایمنی در آنمی بدخیم	
میاستنی گراویس	
بیماری گریوز	
سندرم گودپاسجر	
بیماری‌های با واسطه سلول‌های T	
دیابت شیرین تیپ ۱	آرتریت روماتوئید
مالتیپل اسکلروزیس	اسکلروز سیستمیک (اسکلرودرما) ⁺
	سندرم شوگرن ⁺
بیماری‌هایی که خودایمنی فرض می‌شوند	
بیماری‌های التهابی روده (بیماری کرون، کولیت اولسراتیو) ⁺⁺	بیماری
سیروز صفراوی اولیه ⁺	پلی‌آرتریت ندوزا ⁺
هپاتیت خودایمن (فعال مزمن)	میوپاتی‌های التهابی ⁺

* در این اختلالات نقش سلول‌های T نشان داده شده است ولی آنتی‌بادی‌ها هم ممکن است در آسیب بافتی دخیل باشند.
 + اساس خودایمنی برای این اختلالات مورد شک است ولی مدارک حمایت‌کننده قدرتمند نیستند.

++ این اختلالات ممکن است ناشی از پاسخ‌های ایمنی بیش از حد به میکروب‌های فلور طبیعی روده‌ای یا خودایمنی یا ترکیبی از هر دو باشد.

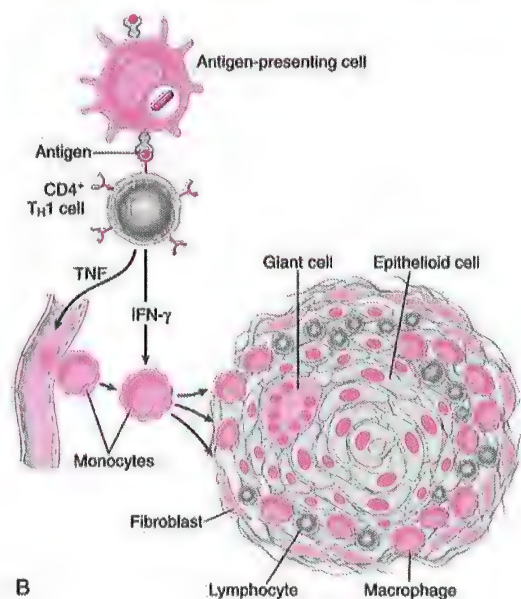
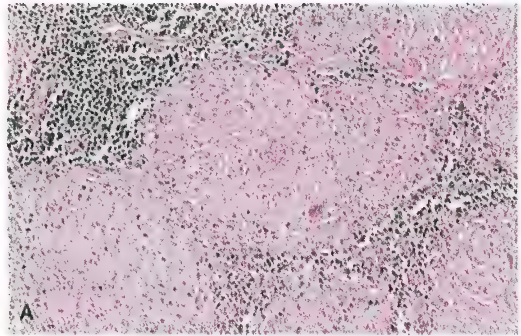
عرضه‌کننده آنتی‌ژن متصل شده و آنها را غیرفعال می‌کند.

(C) حذف توسط آپوپتوز

سلول‌های T که آنتی‌ژن‌های خودی را شناسایی کنند حذف می‌شوند.

اگر سلول‌های T آنتی‌ژن خودی را شناسایی کنند یک عضو پیش‌آپوپتوزی از خانواده Bcl2 به نام Bim فعال می‌شود که آپوپتوز را از مسیر میتوکندری فعال می‌کند.

مکانیسم دیگر هم با دخالت گیرنده Fas است که توسط لیگاند Fas فعال می‌شود و باعث القای آپوپتوز می‌گردد.



شکل ۹-۵. التهاب گرانولوماتوز. (A) مقطعی از گره لنفی گرانولوماتوزی متعددی را نشان می‌دهد که هر کدام از تجمع سلول‌های ای‌تی‌لوئید تشکیل شده‌اند که توسط لنفوسیت‌ها احاطه می‌شوند. این گرانولوم در مرکز چندین سلول‌های غول‌آسای چند هسته‌ای را نشان می‌دهد. (B) حوادثی که تبدیل به تشکیل گرانولوم در واکنش‌های افزایش حساسیت تیپ IV می‌شوند نقش سیتوکین‌های T_H1 را نشان می‌دهند. در برخی از بیماری‌های گرانولوماتوز (مانند شیسوتوزومیاز) سلول‌های T_H2 نیز در ایجاد ضایعات مشارکت می‌کنند، نقش سلول‌های T_H17 در تشکیل گرانولوم ثابت نشده است.

فعالیت مهاري سلول‌های T تنظیم‌کننده توسط IL-10 و TGF- β اعمال می‌شود. همچنین سلول‌های T تنظیمی CTLA4 بیان می‌کنند که به مولکول‌های B7 روی سلول‌های

جدول ۸-۵. ارتباط آلل‌های HLA و بیماری‌های التهابی

بیماری	آلل HLA	نسبت شانس +
آرتریت روماتوئید (آنتی‌بادی ضد CCP مثبت ++)	آلل ۱، SE، DRB1 + + +	۴
	آلل‌های ۲، DRB1	۱۲
دیابت شیرین نوع ۱	هاپلو تیپ DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201	۴
	هاپلو تیپ DRB1*0401-DQA1*0301-DQB1*0302	۸
	هاپلو تیپ هتروزیگوت‌ها DRB1*0301/0401	۳۵
مالتیپل اسکلروزیس	DRB1*1501	۳
لوپوس اریتماتوی سیستمیک	DRB1*0301	۲
	DRB1*1501	۱/۳
اسپوندیلیت انکیلوزان	(عمدتاً B*27 (B*2702 و B*2705	۱۰۰-۲۰۰
بیماری سلیاک	هاپلو تیپ DQA1*0501-DQB1*0201	۷

* نسبت شانس عبارت است از میزان تقریبی افزایش خطر یک بیماری در ارتباط با به ارث بردن آلل‌های HLA خاص.

+++ SE به ایی توپ مشترکی اطلاق می‌شود، زیرا آلل‌های حساسیت در یک بخش پروتئین DRB1 (موقعیت ۷۴-۷۰) قرار دارند. این پروتئین DRB1 محصول زنجیره β مولکول HLA-DR است.

جدول ۹-۵. انواع گونه‌های ژن غیر HLA انتخابی مرتبط با بیماری‌های خودایمنی

ژن فرضی درگیر*	بیماری	عملکرد پیشنهادی پروتئین کدشده و نقش جهش / پلی مورفیسم در بیماری
ژن‌های دخیل در تنظیم ایمنی		
PTPN22	IBD، T1D و RA	پروتئین تیروزین فسفاتاز ممکن است پیام‌رسانی لنفوسیت‌ها را تحت تأثیر قرار دهد و انتخاب منفی یا فعال شدن سلول‌های T خودواکنشگر را دچار تغییر کند.
IL23R	AS، PS، IBD	رستپور برای سیتوکاین IL-23 القا کننده TH17؛ ممکن است تمایز سلول‌های T ⁺ CD4 را به سلول‌های اجرایی TH17 پاتوژن را تغییر دهد.
CTLA4	RA و T1D	پاسخ‌های سلول T را مهار می‌کند از طریق خاتمه فعال شدن آن و فعالیت سلول‌های T تنظیمی را القا می‌کنند؛ ممکن است با تحمل خودی تداخل کند.
IL2RA	T1D و MS	زنجیره α رستپور IL-2 که یک فاکتور رشد و بقا برای سلول‌های T تنظیمی و فعال شده می‌باشد؛ ممکن است تکامل سلول‌های اجرایی و / یا تنظیم پاسخ‌های ایمنی تأثیر بگذارد.
ژن‌های دخیل در پاسخ‌های ایمنی به میکروب‌ها		
NOD2	IBD	حسگر سیتوپلاسمی باکتری‌ها که در سلول پانت و دیگر سلول‌های اپی‌تلیال روده بیان می‌شوند؛ ممکن است مقاومت به باکتری‌های همزیست روده را کنترل کنند.
ATG16	IBD	دخیل در اتوفاجی؛ نقش احتمالی در دفاع علیه میکروب‌ها و حفظ عملکرد سد اپی‌تلیالی
IFIH1 و IRF5	SLE	نقش در تولید اینترفرون نوع ۱، IFN نوع ۱ در پاتوژن SLE دخیل است (متن را مشاهده کنید)

AS: اسپوندیلیت انکیلوزان، IBD: بیماری التهابی روده، IFN: اینترفرون، MS: مولتیپل اسکلروز، PS: پسوریازیس، RA: آرتریت روماتوئید، SLE: لوپوس اریتماتوی سیستمیک، T1D: دیابت نوع ۱.

نکته مهم: جهش Fas مسئول بیماری سندرم لنفوپرولیفراتیو خودایمنی (ALPS) می‌باشد.

(D) برخی آنتی‌ژن‌ها از سیستم ایمنی مخفی هستند و فقط اگر به داخل خون آزاد شوند باعث تحریک ایمنی می‌شوند مثلاً آنتی‌ژن‌های چشم و مغز و بیضه در حالت طبیعی جدا از سیستم ایمنی هستند. اگر متعاقب تروما یا عفونت این آنتی‌ژن‌ها به خون آزاد شوند باعث التهاب بافتی می‌شوند. مثال این حالت یووئیت و اورکیت پس از ضربه است.

مکانیسم‌های خودایمنی

شکست در تحمل ایمنی خودی باعث بیماری خودایمنی می‌شود. علت شکست خودایمنی ترکیبی از ژن‌های مستعدکننده و عوامل محیطی مثل عفونت‌ها یا آسیب بافتی است.

(A) عوامل ژنتیک در خودایمنی

- ۱ - بیماری‌های خودایمنی در یک خانواده تکرار می‌شوند و میزان بروز در دو قلوهای تک‌تخمکی بیشتر است.
- ۲ - بیماری‌های خودایمنی با جایگاه‌های خاص HLA در ارتباطند.
- فراوانی ایجاد بیماری در فرد دارای آلل خاص HLA در مقایسه با فردی که آن آلل را ندارد نسبت شانس (odds ratio) یا خطر نسبی (relative risk) نام دارد.
- خطر نسبی آرتریت روماتوئید با HLA-DR4 سه برابر است.
- خطر نسبی اسپوندیلیت آنکیلوزان با HLA-B27 ۱۰۰ برابر است.
- ۳ - پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی مرتبط با خودایمنی شناسایی شده‌اند.

(B) نقش عفونت‌ها

- ۱ - عفونت میکروبی با ایجاد التهاب و نکروز بافتی بیان مولکول‌های محرک کمکی را روی سلول‌های ارائه دهنده آنتی‌ژن تحریک می‌کنند، بنابراین شکست در تحمل سلول T رخ می‌دهد.
- ۲ - برخی ویروس‌ها و میکروب‌های دیگر دارای اپی‌توپ‌هایی هستند که با آنتی‌ژن‌های خودی واکنش متقاطع دارند. این پدیده تقلید مولکولی نام دارد. مثال آن بیماری روماتیسمی قلب است

که بر اثر واکنش متقاطع با آنتی‌ژن استرپتوکوک رخ می‌دهد. ۳ - میکروبیوم گوارشی (تجمع باکتری‌های همزیست در دستگاه گوارش) نسبت تعداد سلول‌های T اجرایی و تنظیمی را تغییر می‌دهند.

نکته مهم: عفونت‌ها می‌توانند به طور معکوس در برابر برخی بیماری‌ها محافظت ایجاد کنند مثل دیابت نوع ۱ و مالتیپل اسکلروز و بیماری کرون.

(C) عوامل محیطی

مثلاً اشعه UV باعث مرگ سلول شده و آنتی‌ژن هسته‌ای را در معرض مواجهه قرار دهد و باعث تحریک خودایمنی در لوپوس شود. بنابراین لوپوس با نور خورشید تحریک می‌شود. سیگارکشیدن نیز فاکتور خطر آرتریت روماتوئید است.

(D) سوگیری جنسی در خودایمنی

بسیاری از این بیماری‌ها در زنان شایع‌تر هستند. **نکته مهم:** ایجاد یک پاسخ ایمنی باعث می‌شود که اپی‌توپ‌های خودی بیشتر بارز شوند و بنابراین حمله خودایمنی با واسطه سلول T تشدید شود. این فرآیند **گسترش اپی‌توپ** نام دارد و بر اثر آن پاسخ ایمنی به اپی‌توپ‌هایی که قبلاً شناسایی نشده‌اند گسترش می‌یابد.

لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE)

SLE بیماری خودایمنی چندسیستمی است که با تولید انواع مختلف اتوآنتی‌بادی‌ها به ویژه آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای مشخص می‌شود (ANA) و آسیب آن ناشی از رسوب کمپلکس ایمنی و اتصال آنتی‌بادی‌ها به سلول‌های بافت‌های مختلف است. تمام ارگان‌ها می‌توانند درگیر شوند اما آسیب به پوست و مفاصل و کلیه و غشاهای سروزی بارزتر است.

- شیوع SLE ۴۰۰ نفر در ۱۰۰,۰۰۰ نفر است.
- SLE معمولاً در سنین ۲۰ تا ۳۰ سالگی شروع می‌شود.
- نسبت ابتلای زنان به مردان ۹ به ۱ در دوره سنی تولیدمثل (۱۷ تا ۵۵ سالگی) است ولی در کودکی یا پس از ۶۵ سالگی نسبت ابتلا زنان به مردان ۲ به ۱ است. این بیماری در سیاهپوستان ۲ تا ۳ برابر شایع‌تر از سفیدپوستان است.

طیف اتوآنتی‌بادی‌ها در SLE

شاه‌علامت SLE تولید اتوآنتی‌بادی‌هاست.

جدول ۱۰-۵. معیارهای تجدید نظر شده طبقه‌بندی لوپوس اریتماتوی سیستمیک

معیار	تعریف
معیارهای بالینی	
لوپوس جلدی حاد	راش ناحیه گونه (اریتم ثابت، صاف یا برجسته، بر روی برجستگی گونه)، افزایش حساسیت به نور
لوپوس جلدی مزمن	راش دیسکوئید؛ لکه‌های برجسته اریتماتوز؛ پوسته‌های کراتوتیک چسبیده و انسداد دهانه فولیکول مو
آلوپسی بدون تشکیل اسکار	نازک‌شدن منتشر، شکنندگی مو در غیاب دلایل دیگر
زخم‌های دهانی یا بینی	زخم‌های معمولاً بدون درد دهان یا نازوفارنگس
بیماری مفصل	سینوویت غیراروزیو درگیرکننده ۲، تعداد بیشتری مفاصل محیطی که با تورم یا تجمع مایع مشخص می‌شود
سروریت	پلوریت (درد پلوریتی یا مالش یا شواهدی از افیوژن جنب)، پریکاردیت
اختلال کلیوی	پروتئینوری مداوم بیش از $0.5g/24h$ یا کست‌های گلبول قرمز
اختلال عصبی	تشنج، سایکوز، میلیت یا نوروپاتی در غیاب عوامل دارویی یا سایر عوامل
آنمی همولیتیک	آنمی همولیتیک
لوکوپنی یا لنفوپنی	لوکوپنی کمتر از $4.0 \times 10^9 \text{ cells/L}$ (4000 cells/mm^3) در دو بار یا بیشتر، یا لنفوپنی کمتر از 1500 cells/mm^3 (1500 cells/mm^3) یا $1.0 \times 10^9 \text{ cells/L}$ (1000 cells/mm^3) در دو بار یا بیشتر
ترومبوسیتوپنی	ترومبوسیتوپنی کمتر از $100 \times 10^9 \text{ cells/L}$ ($100 \times 10^9 \text{ cells/mm}^3$) در غیاب عوامل دارویی و سایر شرایط
معیارهای ایمنولوژیک	
آنتی‌بادی ضد هسته‌ای (ANA)	تیترا غیرطبیعی آنتی‌بادی ضد هسته‌ای توسط ایمنوفلورسنت
آنتی‌بادی ضد dsDNA	تیترا غیرطبیعی
آنتی‌بادی ضد Sm	حضور آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن هسته‌ای Sm
آنتی‌بادی ضد فسفولیپید	یافته مثبت آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید براساس (۱) سطح سرمی غیرطبیعی آنتی‌بادی‌های IgG یا IgM ضد کاردیولپین
	(۲) تست مثبت برای ضد انعقاد لوپوس با استفاده از تست استاندارد یا
	(۳) یک تست سرولوژیک مثبت کاذب برای سیفلیس که حداقل به مدت ۶ ماه مثبت باید شود و توسط تست منفی
	جذب آنتی‌بادی ترپونمال فلورسنت یا تست عدم تحرک منفی <i>Treponema pallidum</i> تأیید می‌شود
کمپلمان اندک	C3، C4 یا CH50 اندک
تست کومبس مستقیم	ارزیابی آنتی‌بادی ضد گلبول قرمز، در غیاب شواهد بالینی آنمی همولیتیک

* یک بیمار در صورتی به عنوان SLE طبقه‌بندی می‌شود که ۴ معیار از معیارهای بالینی و ایمنولوژیک را در هر زمان دارا باشد (نه لزوماً به صورت همزمان، که حداقل یک معیار بالینی و یک معیار ایمنولوژیک باید وجود داشته باشد).

- ۱ - رنگ آمیزی **یکنواخت** یا **منتشر** که نشانه آنتی‌بادی علیه کروماتین یا هیستون یا DNA دورشته‌ای است.
- ۲ - **حلقه‌ای** یا **محیطی** نشانه آنتی‌بادی علیه DNA دورشته‌ای و یا گاهی علیه پروتئین‌های پوشش هسته‌ای است.
- ۳ - **الگوی سانترومری** ضد سانترومرها است و در بیماری اسکلروز سیستمیک دیده می‌شود.

- ۴ گروه اتوانتی‌بادی تولید می‌شود. (۱) ضد DNA (۲) ضد هیستون، (۳) ضد پروتئین‌های غیرهیستونی متصل به RNA (۴) ضد هستگی.
- رایج‌ترین روش شناسایی آنها روش ایمونوفلورسانس غیرمستقیم (IDF) است.
- چندین الگوی فلورسانس هسته‌ای وجود دارد.

جدول ۱۱-۵. اتوآنتی‌بادی‌هایی در بیماری‌های خودایمن سیستمیک

بیماری	اتوآنتی‌بادی اختصاصی	مثبت	ارتباطات بیماری
لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE)	DNA دورشته‌ای U1-RNP	۴۰-۶۰ ۳۰-۴۰	نفريت، اختصاصی برای SLE
	آنتی‌ژن اسمیت (Sm) (پروتئین مرکزی ذرات RNP کوچک)	۲۰-۳۰	اختصاصی برای SLE
	نوکلئوپروتئین Ro (SS-A)	۳۰-۵۰	انسداد قلبی مادرزادی؛ لوپوس نوزادان
	کمپلکس‌های پروتئین-فسفولیپید	۳۰-۴۰	سندرم ضد فسفولیپید (تقریباً در ۱۰٪ بیماران مبتلا به SLE)
	آنتی‌ژن‌های هسته‌ای متعدد ("ANAs ژنریک")	۹۵-۱۰۰	در دیگر بیماری‌های خودایمن یافت می‌شود، غیر اختصاصی
اسکلروز سیستمیک	DNA توپوایزومراز ۱	۳۰-۷۰	بیماری پوستی منتشر، بیماری ریوی؛ اختصاصی برای اسکلروز سیستمیک
	پروتئین‌های سنترومری a, b, C (CENP)	۲۰-۴۰	بیماری پوستی محدود، از دست رفتن ایسکمیک انگشتان، افزایش فشارخون ریوی
	RNA پلیمراز III	۱۵-۲۰	شروع حاد، بحران کلیوی اسکلرودرما، سرطان
سندرم شوگرن	Ro/SS-A La/SS-B	۷۵ ۵۰	حساس‌تر اختصاصی‌تر
میوزیت خودایمن	هیستیدیل آمینواسیل - tRNA سنتتاز Jo1 آنتی‌ژن هسته‌ای Mi-2 MDA5 (رستپور سیتوپلاسمی برای RNA ویروسی)	۲۵ ۵-۱۰ ۲۰-۳۵ (ژاپنی)	بیماری ریوی بینابینی، پدیده رینود درماتومیوزیت، راش پوستی ضایعات جلدی عروقی، بیماری ریوی بینابینی
	پروتئین هسته‌ای TIF1γ	۱۵-۲۰	درماتومیوزیت، سرطان
آرتريت روماتوئید	CCP (پپتیدهای سیتروولینه حلقوی)؛ پروتئین‌های سیتروولینه مختلف	۶۰-۸۰	اختصاصی برای آرتريت روماتوئید
	فاکتور روماتوئید	۶۰-۷۰	غیر اختصاصی

آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای "ژنریک" (ANAs) که علیه بسیاری از آنتی‌ژن‌های هسته‌ای واکنش می‌دهند، در درصد بالایی از بیماران مبتلا به SLE مثبت هستند، اما همچنین در دیگر بیماری‌های خودایمنی مثبت هستند. درصد موارد مثبت به درصد تقریبی بیماران که برای هر آنتی‌بادی، تست مثبت شده باشد اطلاق می‌شود.

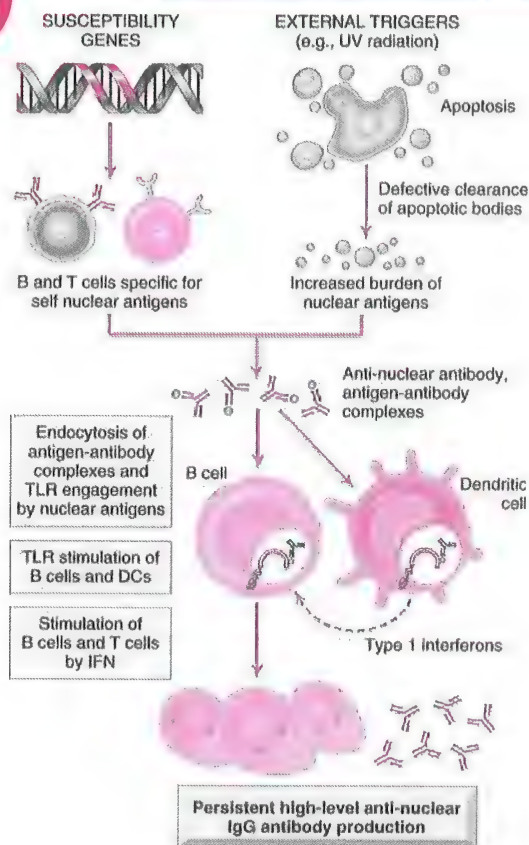
۴ - الگوی منقوط (speckled) که نقاط همشکل با اندازه‌های مختلف دیده می‌شود، یکی از شایع‌ترین الگوهای فلورسانس است و اختصاصیت کمی دارد و نشانه آنتی‌بادی علیه اجزای هسته‌ای غیر از DNA مثل آنتی‌ژن Sm و ریونوکلئوپروتئین و آنتی‌ژن‌های SS-A و SS-B است.

۵ - الگوی هستکی که شامل نقاط اندک در هسته است و نشانه آنتی‌بادی علیه RNA است. این الگو هم در بیماران اسکلروز سیستمیک دیده می‌شود.

این الگوها اختصاصی برای آنتی‌بادی‌ها نیستند و اغلب ترکیبی از آنها دیده می‌شود. امروزه بیشتر از روش‌های اندازه‌گیری کمیتی این آنتی‌بادی‌ها بجای فلورسانس استفاده می‌شود.

۴ - الگوی منقوط (speckled) که نقاط همشکل با اندازه‌های مختلف دیده می‌شود، یکی از شایع‌ترین الگوهای فلورسانس است و اختصاصیت کمی دارد و نشانه آنتی‌بادی علیه اجزای هسته‌ای غیر از DNA مثل آنتی‌ژن Sm و ریونوکلئوپروتئین و آنتی‌ژن‌های SS-A و SS-B است.

۵ - الگوی هستکی که شامل نقاط اندک در هسته است و



شکل ۵-۱۰. مدل برای پاتوژنز لوپوس اریتماتوی سیستمیک. در این مدل فرضی، ژن‌های مستعد کننده با حفظ تحمل خودی تداخل می‌کنند و عوامل القایی خارجی موجب تداوم آنتی‌ژن‌های هسته‌ای می‌شوند. نتیجه یک پاسخ آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های هسته‌ای خودی است که توسط عملکرد اسیدهای نوکلئیک ارائه شده بر روی سلول‌های دندریتیک (DCs) و سلول‌های B و تولید اترفرئون‌های نوع I تشدید و تقویت می‌شود. TLRs، رستپورهای شبه Toll.

نوکلئوزومی از تحمل فرار می‌کنند و باعث تولید اتوانتی‌بادی می‌شوند.

۳ - اینترفرون نوع I. سلول‌های خونی نشانه مولکولی ویژه‌ای نشان می‌دهند که ناشی از مواجهه با اینترفرون α است که توسط سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید تولید می‌شود.

۴ - سیگنال‌های TLR. TLRهای شناسایی DNA و RNA به ویژه TLR9 شناسایی کننده DNA و TLR7 شناسایی کننده RNA، سیگنال‌هایی تولید می‌کنند که

سایر اتوانتی‌بادی‌ها

آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید در ۳۰ تا ۴۰٪ بیماران لوپوس دیده می‌شوند. آنها علیه اپی‌توپ‌های پروتئین‌های پلاسمایی کمپلکس شده با فسفولیپیدها ایجاد شده‌اند.

آنتی‌بادی‌های علیه β_2 گلیکوپروتئین به آنتی‌ژن کاردیولپین نیز متصل می‌شوند که این مسأله باعث نتیجه مثبت کاذب در تست سیفیلیس می‌شوند.

آنتی‌بادی‌های فوق باعث طولانی شدن زمان PTT انعقاد خون می‌شوند. به همین دلیل به آنها **ضد انعقاد لوپوس** گویند.

پاتوژنز

نقص اصلی در SLE شکست در تداوم تحمل خودی است که عوامل ژنتیکی و محیطی در آن دخالت دارند.

(A) عوامل ژنتیکی

۱ - ارتباط خانوادگی. در ۲۰٪ خویشاوندان درجه اول افراد مبتلا اتوانتی‌بادی وجود دارد.

۲ - ارتباط با HLA. خطر نسبی برای HLA-DR₂ یا HLA-DR₃ ۲ تا ۳ برابر است.

۳ - نقص ژن‌های مسیر کلاسیک کمپلمان مثل C₂ و C₄ و C1q در ۱۰٪ بیماران SLE دیده می‌شود. کمبود کمپلمان باعث اختلال در حذف کمپلکس‌های ایمنی و شکست در تحمل سلول‌های B می‌شود.

یک پلی‌مورفیسم در گیرنده مهاری Fc به نام Fc γ RIIb در بیماران لوپوس شناخته شده است که باعث اختلال در فعالیت سلول‌های B می‌شود.

(B) عوامل محیطی

۱ - تماس با اشعه فرابنفش باعث القای آپوپتوز و تغییر DNA و القاء پاسخ ایمنی به آن می‌شود. اشعه UV باعث تحریک کراتینوسیت‌های پوست برای تولید IL-1 می‌شود که فاکتور تحریکی التهابی است.

۲ - SLE در زنان بیشتر است که احتمالاً به هورمون‌های جنسی و ژن‌های کروموزوم X نسبت داده می‌شود.

۳ - داروهایی مثل هیدرالازین، پروکالین آمید و D-پنی‌سیلامین باعث بیماری شبیه SLE می‌شوند.

(C) فاکتورهای ایمنی

۱ - نقص در تحمل خودی در سلول‌های B که ناشی از حذف ناقص سلول‌های B خودواکنشگر در مغز استخوان است.

۲ - سلول‌های T یاریگر CD4⁺ اختصاصی آنتی‌ژن‌های

سلول‌های B را علیه آنتی‌ژن‌های خودی فعال می‌کنند.
۵- سایتوکاین‌های عضوی از خانواده TNF به نام BAFF باعث بقای سلول B می‌شوند. سطح BAFF در SLE افزایش می‌یابد.

مدل مکانیسم پاتوژنز SLE

عوامل محیطی مثل اشعه UV باعث آپوپتوز سلول می‌شوند. پاکسازی ناقص هسته‌های این سلول‌ها باعث بیان آنتی‌ژن‌های هسته‌ای می‌شود. لنفوسیت‌های B و T که از تحمل ایمنی فرار کرده‌اند این آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند و آنتی‌بادی‌هایی علیه آنها تولید می‌کنند. آنتی‌بادی‌ها بر روی گیرنده Fc سلول‌های B و سلول‌های دندریتیک متصل و داخل آنها می‌شوند. قطعات DNA هم TLR را تحریک می‌کنند و باعث تولید اتوآنتی‌بادی‌های بیشتری می‌شوند. سلول‌های دندریتیک اینترفرون و سایتوکاین‌های دیگر را تولید می‌کنند که باعث تقویت پاسخ ایمنی و القا آپوپتوز می‌شوند.

مکانیسم آسیب بافتی

اتوآنتی‌بادی‌ها علت اکثریت ضایعات SLE هستند.
(A) اکثر ضایعات سیستمیک در لوپوس ناشی از رسوب کمپلکس ایمنی است (افزایش حساسیت نوع III)، کمپلکس‌های آنتی‌بادی DNA روی عروق و گلودرول‌ها رسوب می‌کنند. سطح کمپلمان سرم کاهش یافته و رسوبات گرانولار کمپلمان و ایمونوگلوبولین در گلودرول دیده می‌شود. ارتشاح سلول‌های T نیز در کلیه‌ها دیده می‌شوند.

(B) اتوآنتی‌بادی‌ها اختصاصیت متفاوت در تظاهرات بالینی SLE دارند (افزایش حساسیت نوع II) اتوآنتی‌بادی‌های علیه گلبول سفید و گلبول قرمز و پلاکت آنها را اپسونیزه کرده و باعث فاگوسیتوز می‌شوند و سیتوپنی ایجاد می‌کنند.
- در بافت‌ها ANA با هسته‌های آسیب دیده متصل شده و الگوهای کروماتینی هسته از دست می‌رود و اصطلاحاً اجسام هماتوکسیلین یا **اجسام LE** تولید می‌شود.

- معادل اجسام LE در خون سلول‌های LE هستند که در لوله آزمایش بر اثر تکان دادن لوله ایجاد می‌شوند و در میکروسکوپ قابل شناسایی هستند.

- سلول LE یک فاگوسیت (نوتروفیل یا ماکروفاژ) است که هسته تخریب شده یک سلول را بلعیده است.

- سلول LE به عنوان یک نشانه آزمایشگاهی قدیمی

لوپوس می‌باشد.

(C) سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید: این بیماران دچار ترومبوزهای شریانی و وریدی می‌شوند که همراه با سقط‌های خودبخودی راجعه و ایسکمی کانون مغزی یا چشمی است. علت ترومبوز وجود آنتی‌بادی‌های علیه فاکتورهای انعقادی و پلاکت‌ها است.

نکته مهم: اگر بیماران دارای آنتی‌بادی فسفولیپید بیماری لوپوس نداشته باشند سندرم آنتی‌فسفولیپید اولیه و اگر دچار لوپوس باشند سندرم آنتی‌فسفولیپید ثانویه نام دارد.

(D) تظاهرات عصبی روانی SLE ناشی از آنتی‌بادی‌هایی است که از سد خونی مغزی عبور کرده و با نورون‌ها و گیرنده‌های نوروترانسمیتری مختلف واکنش می‌دهند. البته سایتوکاین‌ها نیز در اختلال CNS دخالت دارند.

ریخت‌شناسی SLE

۱- **عروق خونی** به صورت واسکولیت نکروزان حاد است که مویرگ‌ها و آرتریول‌ها و شریان‌های کوچک را درگیر می‌کند. آرتریت باعث نکروز فیبرینوئید جدار عروق می‌شود.

۲- **کلیه‌ها** در ۵۰٪ بیماران لوپوسی درگیر می‌شوند. البته در صورت بررسی با میکروسکوپ الکترونی همیشه درگیری کلیه وجود دارد. درگیری کلیوی ناشی از رسوب کمپلکس‌های ایمنی در گلودرول‌ها است.

۶ نوع الگوی ضایعات کلیوی وجود دارد. نوع I نادرترین و نوع IV شایع‌ترین الگو است:

(A) نفریت لوپوس با درگیری حداقل مزانژریال (کلاس I) بسیار غیرمعمول است و رسوبات کمپلکس ایمنی در مزانژیوم وجود دارد اما با میکروسکوپ نوری دیده نمی‌شود. بلکه با میکروسکوپ الکترونی دیده می‌شود.

(B) نفریت لوپوس مزانژریال پرولیفراتیو (کلاس II) که تکثیر سلول مزانژریال همراه با تجمع ماتریکس مزانژریال و رسوبات گرانولر وجود دارد.

(C) نفریت لوپوس کانونی (کلاس III) در آن کمتر از ۵۰٪ گلودرول‌ها درگیرند.

اگر در گلودرول، قسمتی از گلودرول درگیر باشد سگمنتال و اگر همه آن باشد گلوبال نام دارد. گلودرول‌های مبتلا متورم و تکثیر اندوتلیال و مزانژریال همراه با تجمع لکوسیت‌ها و نکروز مویرگی و ترومبوز هیالین دارند. تکثیر خارج مویرگی همراه با نکروز کانونی و تشکیل هلال (crescent) دیده می‌شود. علائم

جدول ۱۲-۵. تظاهرات بالینی و پاتولوژیک لوپوس اریتماتوی سیستمیک

تظاهر بالینی	شیوع در بیماران (%)
هماتولوژیک	۱۰۰
آرتریت، آرترالژی یا میالژی	۸۰-۹۰
پوست	۸۵
تب	۵۵-۸۵
ضعف	۸۰-۱۰۰
کاهش وزن	۶۰
کلیوی	۵۰-۷۰
عصبی روانی	۲۵-۳۵
پلوریت	۴۵
پرکاریت	۲۵
گواریشی	۲۰
پدیده رینود	۱۵-۴۰
چشمی	۵-۱۵
نوروپاتی محیطی	۱۵

غشاهای سروزی ممکن است حاد یا تحت حاد یا مزمن باشد. در سطوح مزوتلیال اگزودای فیبرین در فاز حاد بیماری دیده می‌شود و در مراحل بعدی این سطوح ضخیم و فیبروزه می‌شوند که باعث انسداد حفره سروزی می‌گردد.

۷- **درگیری قلبی عروقی** به صورت آسیب لایه‌های قلبی است.

درگیری پریکارد بدون علامت یا دارای علامت در ۵۰٪ بیماران وجود دارد.

میوکاردیت شیوع کمتری دارد و باعث تاکی‌کاردی در حالت استراحت و ناهنجاری‌های الکتروکاردیوگرام می‌شود. اندوکاردیت دریچه‌ای که **لیمن ساکس** نام دارد به صورت ضایعات استریل زگیلی شکل غیر عفونی دریچه‌ای است که ۱ تا ۳ میلی‌متر اندازه دارند و روی هر کدام از دریچه‌ها ممکن است ایجاد شوند.

عده‌ای از بیماران دچار بیماری شریان کرونر می‌شوند که به صورت آنژین یا انفارکتوس است. علت آن آترواسکلروز و وجود کمپلکس‌های ایمنی و آنتی‌بادی ضد فسفولیپیدی است.

۸- **طحال**. بزرگی طحال و ضخیم‌شدن کپسول آن و هیپرپلازی فولیکول‌رغ می‌دهد. شریان پنی‌سپلیناری مرکز طحال، دچار هیپرپلازی عضله صاف و انتیمای هم‌مرکز

آن‌هم‌چوری و پروتئینوری و وجود کست RBC در ادرار است. D) نفريت لوپوسی منتشر (نوع IV) شایع‌ترین و شدیدترین شکل بیماری کلیوی است. این حالت شبیه کلاس III است اما در آن بیش از ۵۰٪ گلوبمرول‌ها درگیر می‌شوند. گلوبمرول‌های مبتلا تکثیر اپی‌تلیال و اندوتلیال و مزانژیال را نشان می‌دهند. تکثیر اپی‌تلیال موجب تشکیل هلال می‌شوند. رسوبات کمپلکس ایمنی در زیر اندوتلیوم افزایش ضخامت حلقوی شکل در دیواره مویرگ ایجاد می‌کند که نمای حلقه سیمی (wire-loop) ایجاد می‌کند. بیماران معمولاً هم‌چوری و پروتئینوری و افزایش فشارخون و نارسایی کلیوی دارند.

E) نفريت لوپوسی مامبرانو (کلاس V) در آن ضخیم‌شدن منتشر دیواره مویرگی ناشی از رسوب کمپلکس‌های ایمنی در زیر اپی‌تلیوم دیده می‌شود. در این حالت در رنگ‌آمیزی نقره، غشاء پایه به صورت سوراخ (hole) و نیزه (spike) دیده می‌شود. این بیماران پروتئینوری شدید و سندرم نفروتیک دارند.

F) نفريت لوپوسی اسکلروزان پیشرفته (کلاس VI). در آن بیش از ۹۰٪ گلوبمرول‌ها اسکلروز شده‌اند و نشانه بیماری کلیوی در مرحله آخر است.

علاوه بر موارد فوق عمدتاً تغییرات در بافت بینابینی و توبول‌ها نیز دیده می‌شود که به صورت رسوب کمپلکس‌های ایمنی می‌باشند. گاهی اوقات فولیکول‌های سلول‌های B در بافت بینابینی کليه تشکیل می‌شوند.

۳- **پوست**. اریتم و قرمزی منتشر و مشخص در ناحیه پل بینی و گونه‌ها (راش پروانه‌ای) در ۵۰٪ بیماران رخ می‌دهد. کهیر، تاول و زخم نیز ممکن است رخ دهد که با نور خورشید تشدید می‌شوند.

در بافت‌شناسی دژنراسیون واکوئلی لایه بازال اپیدرم دیده می‌شود. در درم التهاب دور عروقی و ادم و واسکولیت همراه با نکروز فیبرینوئید دیده می‌شود.

در میکروسکوپ ایمنونوفلورسانس رسوبات ایمنوگلوبلین و کمپلمان در پیوستگاه درم - اپیدرم دیده می‌شوند. البته این رسوبات در نواحی سالم پوست هم دیده می‌شوند.

۴- **مفاصل**. به صورت التهاب سینوویت غیرتخریبی مفصل با تغییر شکل اندک است.

۵- **سیستم اعصاب مرکزی**. انسداد غیرالتهابی عروق کوچک مغز و تکثیر انتیمای عروق دیده می‌شود.

۶- **پرکاریت و درگیری حفرات سروزی**. التهاب

می‌شوند که ضایعه پوست **پیاپی** نام دارد.

۹- **ریه‌ها** علاوه بر التهاب پلور دچار فیبروز بینابینی مزمن و افزایش فشارخون ریوی می‌شوند.

تظاهرات بالینی لوپوس

اغلب بیمار یک خانم جوان با تمام یا برخی علائم زیر است: راش پروانه‌ای صورت، تب، درد بدون تغییر شکل در یک یا تعدادی مفاصل، درد سینه، حساسیت به نور. البته گاهی علائم خفیف و گاهی شدیدتر است.

گاهی تب با علت ناشناخته، یافته‌های ادراری غیرطبیعی و یا بیماری مفصل بروز می‌کند. ANA در ۱۰۰٪ بیماران لوپوس دیده می‌شود اما اختصاصی لوپوس نیست. درگیری کلیوی باعث هم‌اچوری، پروتئینوری، کست RBC یا سندرم نفروتیک می‌شود. تظاهرات خونی به صورت کم‌خونی یا کاهش پلاکت هستند. تظاهرات عصبی روانی شامل سایکوز و تشنج هستند. تظاهرات قلبی ممکن است به صورت درگیری شریان کرونر باشد. عفونت‌ها نیز شایعند.

سیر بالینی SLE

بیماری SLE اغلب با درمان مناسب یک سیر عودکننده و بهبود یابنده در طول سال‌ها و دهه‌ها دارد.

- در فاز حاد بیماری سطح کمپلمان خون کاهش می‌یابد.
- حملات شعله‌ور شدن با کورتیکواستروئیدها و داروهای سرکوبگر ایمنی درمان می‌شوند.

- موارد حاد به صورت نادر باعث مرگ ظرف چند هفته می‌شوند.

- بدون درمان برخی از بیماران سال‌ها دارای سیر آرام و خفیف هستند.

نکته مهم: شایع‌ترین علل مرگ در لوپوس نارسایی کلیوی و عفونت‌ها است.

درگیری پوستی لوپوس

درگیری پوستی در لوپوس ویژگی‌های خاص دارد که در اینجا به دو مورد اشاره می‌شود.

۱- لوپوس اریتماتوی دیسکوئید مزمن (DLE)

تظاهرات پوستی آن شبیه SLE است ولی تظاهرات سیستمیک و عفونی نادر است. غالباً پلاک‌های پوستی در سر و صورت همراه با درجات متغیری از ادم و اریتم و پوسته‌ریزی و

برآمدگی‌های فولیکولر و آتروفی پوست دیده می‌شود.

این بیماری پس از سال‌ها در ۵٪ تا ۱۰٪ موارد به سمت لوپوس می‌رود.

در ۳۵٪ این بیماران ANA مثبت است، اما آنتی‌بادی علیه DNA دو رشته‌ای منفی است. در ایمونوفلورسانس رسوب ایمونوگلوبولین و C3 در محل اتصال درم و اپیدرم وجود دارد.

۲- لوپوس اریتماتوی جلدی تحت حاد (SCLE)

در این بیماران راش پوستی سطحی و گسترده است. علائم سیستمیک خفیف دارند. این بیماری وضعیتی بین لوپوس محدود پوستی و لوپوس سیستمیک است. ارتباط قوی بین این بیماری با آنتی‌ژن SS-A و ژنوتیپ HLA-DR3 وجود دارد.

لوپوس ناشی از دارو

در بیمارانی که داروهایی مثل هیدرالازین، پروکابین‌آمید، ایزونیاژید و D-پنی‌سیل‌امین مصرف می‌کنند یک بیماری شبیه لوپوس ایجاد می‌شود. همچنین داروهای ضد TNF باعث این وضعیت می‌شوند.

نکته مهم: این داروها اغلب باعث تشکیل ANA می‌شوند، به خصوص آنتی‌بادی ضد هیستون. اغلب پس از قطع دارو بیماری برطرف می‌شود.

سندرم شوگرن

یک بیماری مزمن است که با چشمان خشک (کراتوکنژنکتیویت سیکا) و دهان خشک (گزروستومی) حاصل از تخریب غدد اشکی و بزاقی با واسطه خودایمنی مشخص می‌شود. شوگرن می‌تواند به شکل اولیه باشد که **سندرم سیکا** نام دارد و یا اینکه ثانویه به بیماری‌های دیگر رخ دهد.

نکته مهم: شایع‌ترین بیماری همراه شوگرن آرتریت روماتوئید است.

در این بیماری در غدد بزاقی و اشکی ارتشاح لنفوسیتی متراکم دیده می‌شود که شامل سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ و سلول‌های B و پلاسماسل‌ها می‌باشد.

اتوانی‌بادی از نوع SS-A (Ro) و SS-B (La) در ۹۰٪ بیماران مشاهده می‌شوند. ۷۵٪ بیماران فاکتور روماتوئید دارند و ۵۰ تا ۸۰ درصد نیز دارای ANA هستند.

نکته مهم: وجود تیتربالای آنتی SS-A بیانگر شروع زودرس بیماری، دوره بیماری طولانی‌تر و تظاهرات خارج غده‌ای مثل واسکولیت جلدی و نفریت است.

(E) تظاهرات خارج غده‌ای در $\frac{1}{3}$ بیماران دیده می‌شوند و شامل سینوزیت و فیبروز ریوی و نوروپاتی محیطی هستند. (F) در شوگرن درگیری کلیوی به صورت اسیدوز توبولر کلیوی و اوریکوزوری و فسفاتوری است و با نفريت بينابينی همراهی دارد. در اینجا ضایعات گlomerولی نادر است. **نکته مهم:** ۶۰٪ بیماران شوگرن دارای بیماری‌های خودایمنی دیگر هستند که شایع‌ترین آنها آرتریت روماتوئید است.

اسکلروز سیستمیک (اسکلرودرمی)

یک اختلال ایمنی است که با فیبروز بیش از حد در بافت‌ها و بیماری انسدادی عروقی و تولید اتوآنتی‌بادی‌ها مشخص می‌گردد.

بیماری اگر محدود به پوست باشد اسکلرودرمی موضعی نام دارد.

در بیماری اسکلروز سیستمیک بیماری جلدی تظاهر اولیه است و در ۹۵٪ موارد دیده می‌شود و سپس درگیری احشایی مثل گوارش و ریه و قلب و کلیه و عضلات رخ می‌دهد.

اسکلروز سیستمیک دو نوع سیر بالینی دارد.

۱ - اسکلروز سیستمیک منتشر که درگیری وسیع و اولیه پوست همراه با پیشرفت سریع و درگیری احشایی زودرس رخ می‌دهد.

۲ - اسکلروز سیستمیک محدود با درگیری خفیف پوستی که محدود به انگشتان و صورت است آغاز می‌شود و درگیری احشایی دیرتر رخ می‌دهد. این بیماری نسبتاً خوش‌خیم است و عنوان دیگر آن سندرم CREST می‌باشد.

سندرم CREST یعنی کلسینوز، پدیده رینود، اختلال حرکات مری، اسکلروداکتیلی و تالانژکتازی.

پاتوزنز

۱ - خودایمنی: در اینجا هم سلول‌های $CD4^+$ T در پاسخ به آنتی‌ژن ناشناخته در پوست تجمع کرده و ساینوکاین رها کرده و فیبروبلاست‌ها را فعال می‌کنند.

ارتشاح التهابی عمدتاً سلول‌های $CD4^+$ T_H2 هستند و ساینوکاین‌های اصلی IL-13 و $TGF-\beta$ هستند که سنتز کلاژن و پروتئین‌های ماتریکس مثل فیبرونکتین را تحریک می‌کنند.

۲ - تخریب عروقی: بیماری عروق ریز از ابتدای بیماری وجود دارد و فعال‌شدن اندوتلیوم و آسیب آن دیده می‌شود. آسیب و تجمع پلاکتی باعث رهاشدن PDGF و $TGF-\beta$ می‌شوند که

نکته مهم: اتوآنتی‌بادی‌های SS-A و SS-B در برخی از بیماران لوپوس هم وجود دارند و اختصاصی شوگرن نیستند.

پاتوزنز

عامل آغازکننده، عفونت ویروسی غدد بزاقی است که باعث آزادشدن آنتی‌ژن‌های خودی می‌شود. سلول‌های B و $CD4^+$ T که از تحمل ایمنی فرار کرده‌اند باعث تخریب بافتی و فیبروز می‌شوند. همچنین آل‌های خاص HLA با شوگرن ارتباط دارند.

ریفت شناسی

هدف اصلی شوگرن غدد بزاقی و اشکی هستند. البته اپی‌تلیوم گوارش و غدد تنفسی و واژن نیز ممکن است مبتلا شوند.

۱ - غدد بزاقی اصلی و فرعی: ابتدایی‌ترین ضایعه ارتشاح لنفوسیتی اطراف مجاری و اطراف عروقی است. در غدد بزاقی بزرگتر فولیکول‌های لنفاوی دارای مراکز زایا دیده می‌شوند.

سلول‌های اپی‌تلیال هیپرپلاستیک می‌شوند و باعث انسداد مجرا می‌شوند. آتروفی آسینی‌ها و فیبروز و هیالینیزاسیون دیده می‌شود. نهایتاً پارانشیسم آتروفی شده و یا چربی جایگزین آن می‌شود. ارتشاح لنفوئیدی ممکن است شدید باشد و ظاهر شبیه لنفوم ایجاد کند.

نکته مهم: بیماران شوگرن در معرض خطر ابتلای لنفوم سلول B هستند.

۲ - در غدد اشکی فقدان اشک منجر به خشک‌شدن قرنیه و التهاب و زخم قرنیه می‌شود.

۳ - مخاط دهان و بینی نیز آتروفیک و خشک می‌شود و باعث التهاب و زخم در دهان و ایجاد دلمه در بینی و زخم‌شدن و سوراخ‌شدن بینی می‌شود.

علائم بالینی

شیوع بیماری شوگرن در زنان سنین ۵۰ و ۶۰ سالگی است.

(A) کراتوکنژنکتیویت باعث تاری دید، احساس سوزش و خارش و ترشحات غلیظ چشم می‌شود.

(B) خشکی دهان باعث سختی در بلع غذاهای جامد و کاهش مزه و ترک‌خوردگی و ایجاد زخم در دهان می‌گردد.

(C) خشکی مخاط بینی و خونریزی بینی و برونشیت و پنومونیت هم رخ می‌دهند.

(D) بزرگی غده پاروتید در ۵۰٪ بیماران وجود دارد.

باعث آسیب و تکثیر اندوتلیال و فیبروز انتیما و فیبروز دور عروقی می‌شوند.

باریک‌شدن عروق ریز باعث آسیب ایسکمیک و اسکار می‌شوند. عروق ریوی اغلب مبتلا می‌شوند که باعث افزایش فشارخون ریوی می‌گردد.

۳- فیبروز، علل فیبروز عبارتند از:

- تجمع ماکروفاژها که از مسیر آلترناتیو فعال شده‌اند.

- فعالیت سایتوکاین‌های فیبروزن

- افزایش پاسخ‌دهی فیبروبلاست‌ها

- تشکیل اسکار به دنبال ایسکمی عروقی

ریفت‌شناسی

۱- پوست اکثر بیماران فیبروز منتشر پوست و آتروفی دارند که عمدتاً در انگشتان و بخش دیستال اندام شروع می‌شود و سپس به نواحی پروگزیمال بازو، شانه‌ها و گردن و صورت پیشرفت می‌کند. ادم و ارتشاح دور عروق شامل سلول‌های $CD4^+$ T و دژنراسیون رشته‌های کلاژن در درم دیده می‌شوند.

- مویرگ‌ها و شریان‌های کوچک، ضخیم‌شدن غشاء پایه و تخریب اندوتلیوم و انسداد نسبی نشان می‌دهند.

- با پیشرفت بیماری اپیدرم نازک شده و ضامئ درم از بین می‌رود و جدار آرتریول‌ها ضخیم می‌شود و فیبروز درم زیاد می‌شود. کلسیفیکاسیون زیرجلدی به ویژه در بیماران CREST وجود دارد.

- در مراحل پیشرفته انگشتان باریک و چنگالی می‌شوند و محدودیت حرکت مفاصل ایجاد شده و صورت شبیه ماسک نقاشی مشهود می‌شود.

- نهایتاً زخم و آتروفی شدید باعث قطع انگشتان می‌گردد.

۲- دستگاه گوارش در ۹۰٪ موارد مبتلا می‌شود و در مری شدیدترین تظاهرات را دارد. آتروفی پیشرونده و جایگزینی فیبروز به جای عضله رخ می‌دهد که در مری بسیار شدید است. در ۱/۳ انتهای مری عدم انعطاف‌پذیری شبه لاستیکی رخ می‌دهد و باعث اختلال عملکرد اسفنکتر تحتانی مری و رفلاکس معده به مری و متاپلازی بارت و تنگی می‌شود.

مخاط گوارش نازک و زخم می‌شود و کلاژن زیاد در ناحیه لامینا پروپریا و زیرمخاط رسوب می‌کند.

نکته مهم: در روده باریک میکروویلی‌ها و پرزها از بین می‌روند که باعث ایجاد سوءجذب در این بیماری می‌شود.

۳- سیستم عضلانی اسکلتی: التهاب سینوویوم و هیپرتروفی

سینوویوسیت‌ها در ابتدای بیماری رخ می‌دهد و سپس فیبروز مفصل ایجاد می‌شود. البته در اسکلودرمی تخریب مفصل شایع نیست.

نکته مهم: در ۱۰٪ بیماران میوزیت التهابی رخ می‌دهد.

۴- کلیه‌ها، درگیری کلیوی در ۲/۳ بیماران رخ می‌دهد.

برجسته‌ترین ضایعات از نوع عروقی هستند. در شریان‌های بین لوبولی ضخامت انتیما زیاد می‌شود که ناشی از رسوب موکولی ساکاریدها است و تکثیر متحدالمرکز انتیما دیده می‌شود. این تغییرات شبیه تغییرات عروق در فشارخون بدخیم است.

نکته مهم: افزایش فشارخون در ۳۰٪ موارد رخ می‌دهند و در ۲۰٪ موارد سریع و وخیم است.

تغییرات عروقی در بیماران دارای فشارخون بالا به صورت نکروز فیبروتیک شریانچه‌ها است که باعث ترومبوز و انفارکتوس می‌شوند.

این بیماران اغلب دچار نارسایی کلیه می‌شوند و نهایتاً می‌میرند.

نکته مهم: در این بیماری تغییرات گلوмерولی اختصاصی وجود ندارد.

۵- ریه‌ها در ۵۰٪ موارد مبتلا می‌شوند که به صورت افزایش فشار خون ریوی و فیبروز بینابینی است. در اینجا اسپاسم عروق ریوی و اختلال عملکرد اندوتلیوم اهمیت دارد.

۶- قلب: پریکاردیت و افیوژن و فیبروز میوکارد و ضخیم‌شدن آرتریول‌های داخل میوکارد در ۱/۳ بیماران رخ می‌دهد و همچنین به دلیل بیماری ریوی، هیپرتروفی و نارسایی بطن راست (کورپولومونل) رخ می‌دهد.

ویژگی‌های بالینی

در بیماری نسبت زن به مرد ۳ به ۱ است. اوج بروز در سنین ۵۰ تا ۶۰ سالگی است و در سیاه‌پوستان شایع‌تر است.

۱- پدیده رینود ناشی از انقباض عروقی اپیزودیک آرتریول‌ها است و در تمام بیماران وجود دارد.

۲- رسوب کلاژن در پوست باعث افزایش سفتی پوست و عدم تحرک مفاصل می‌شود که معمولاً تظاهر اولیه بیماری است.

۳- حلقه‌های بستر مویرگی ناخن به هم می‌ریزد و از بین می‌رود.

۴- دیسفاژی به دلیل فیبروز مری در ۵۰٪ بیماران رخ می‌دهد که در نهایت آتونی و اتساع مری ایجاد می‌شود.

بیماری مرتبط با IgG4

این بیماری که به تازگی شناخته شده با IgG4 (IgG4-RD) مرتبط بوده و با ارتشاح پلاسماسل‌های تولیدکننده IgG4 و لنفوسیت‌ها به ویژه سلول‌های T همراه با فیبروز و التهاب انسدادی وریدی (فلبیت) مشخص می‌شود. این بیماری عمدتاً مردان میانسال و مسن را درگیر می‌کند. در این بیماری عمدتاً سطح IgG4 افزایش دارد.

شرط اساسی تشخیص این بیماری، افزایش تعداد پلاسماسل‌های تولیدکننده IgG4 در بافت است. اعضاء درگیر عبارتند از: مجاری صفراوی، غدد بزاقی، بافت‌های چشم، کلیه، ریه‌ها، غدد لنفاوی، منتر و آئورت و پستان و پروستات و تیروئید و پریکارد و پوست.

علائم بالینی عبارتند از:

- ۱ - بزرگ شدن و فیبروز غدد اشکی و بزاقی (سندرم Mikulicz)
- ۲ - تیروئیدیت ریبل
- ۳ - فیبروز رتروپریتون
- ۴ - پانکراتیت خودایمنی
- ۵ - سودوتومور التهابی چشم و کلیه‌ها و ریه‌ها

رد پیوند

رد پیوند مانع اصلی پیوند اعضاست که در طی آن سیستم ایمنی گیرنده بافت دهنده (گرافت) را به عنوان عامل خارجی شناسایی کرده و مورد حمله قرار می‌دهد.

رد پیوند آلوگرافت

رد پیوند فرآیندی است که در آن لنفوسیت‌های T و آنتی‌بادی‌ها علیه آنتی‌ژن بافت پیوندی تولید شده و پیوند را تخریب می‌کنند. اختلاف آنتی‌ژنیک اصلی بین دهنده و گیرنده اختلاف در آلل HLA است.

نکته: آلوگرافت به معنای گرافت‌های بین افراد یک گونه است. از آنجا که ژن‌های HLA بسیار پلی‌مورف هستند همیشه اختلافاتی بین افراد (بجز دوقلوهای همسان) وجود دارد. سلول T فرد گیرنده آنتی‌ژن‌های آلوژنیک را شناسایی می‌کند.

دو مسیر برای این شناسایی وجود دارد.

- ۱ - آنتی‌ژن پیوند به طور مستقیم توسط سلول‌های ارائه‌کننده آنتی‌ژن گرافت به سلول T گیرنده ارائه می‌شوند که روش مستقیم است.

۵ - درگیری روده باریک باعث درد شکم، انسداد روده یا سوءجذب می‌شود.

۶ - فیبروز ریوی باعث اختلال بطن راست و فیبروز میوکارد باعث نارسایی قلب یا آریتمی می‌شود.

۷ - پروتئینوری خفیف در ۳۰٪ بیماران وجود دارد.

۸ - شدیدترین تظاهر بیماری، فشارخون بدخیم است که باعث نارسایی کلیوی شدید و کشنده می‌شود.

نکته مهم: علت عمده مرگ در این بیماری عوارض ریوی و قلبی هستند.

اتوانتی‌بادی‌ها در اسکلروز سیستمیک

تمام بیماران دارای ANA هستند.

دو نوع ANA به صورت ویژه با اسکلروderمی در ارتباطند.

۱ - آنتی‌بادی علیه DNA توپوایزومراز I (Anti Scl70) بسیار اختصاصی است و احتمال بیشتر فیبروز ریوی و بیماری عروقی محیطی را مطرح می‌کند.

۲ - آنتی‌بادی ضد سانترومر که بیشتر با سندرم CREST همراه است.

سندرم CREST

این بیماری عمدتاً محدود به پوست است که اغلب انگشتان و بازو و صورت را درگیر می‌کند و کلسیفیکاسیون زیرجلدی وجود دارد.

درگیری احشا مثل مری و فشارخون ریوی و سیروز صفراوی وجود ندارد یا در اواخر بیماری رخ می‌دهد. طول عمر این بیماران از نوع اسکلروز سیستمیک زودرس منتشر بیشتر است.

بیماری مختلط بافت همبند

بیماری است که ویژگی‌های بالینی SLE و اسکلروز سیستمیک و پلی‌میوزیت با هم همپوشانی دارند. در این بیماری آنتی‌بادی علیه U1 ریبونوکلوپروتئین (RNP U1) وجود دارد. این بیماری با سینوویت انگشتان و پدیده ریتود و میوزیت خفیف مشخص می‌شود.

درگیری کلیه خفیف است. این بیماری در طول زمان احتمالاً به SLE یا اسکلروز سیستمیک تبدیل می‌شود.

نکته مهم: عوارض جدی آن افزایش فشارخون ریوی، بیماری بینایی ریه و بیماری کلیوی است.

نکته مهم: رد پیوند حاد علت اصلی نارسایی زودرس پیوند است. رد پیوند حاد دو نوع دارد.

A) نوع سلولی که سلول‌های $CD8^+$ CTL مستقیماً گرفت را تخریب می‌کنند یا سلول‌های $CD4^+$ سیتوکین‌های التهابی را القا کرده و گرفت را تخریب می‌کنند.

سلول‌های T علیه عروق گرفت نیز واکنش می‌دهند و تخریب عروقی ایجاد می‌شود.

اساساً داروهای سرکوبگر ایمنی برای مهار این نوع رد پیوند هستند.

از نظر ریخت‌شناسی ۳ نوع آسیب در کلیه رخ می‌دهد.

– در الگوی اول یا نوع ۱ که توبولی بینابینی نام دارد، التهاب گسترده توبول‌ها و بافت بینابینی کلیه همراه با آسیب کانونی توبولی وجود دارد. ارتشاحات التهابی از نوع لنفوسیت‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ هستند.

– در الگوی دوم که عروقی نام دارد، عروق مبتلا اندوتلیوم متورم داشته و لنفوسیت‌ها بین اندوتلیوم و دیواره عروق وارد می‌شوند که به آن اندوتلیت یا آرتریت انتیمال گویند.

– در الگوی سوم، آسیب عروقی همراه با نکروز جدار عروقی رخ می‌دهد.

B) رد پیوند حاد با واسطه آنتی‌بادی (یا همورال) که در اینجا آنتی‌بادی‌ها به اندوتلیوم عروقی متصل و کمپلمان را از مسیر کلاسیک فعال می‌کنند، التهاب و تخریب اندوتلیوم باعث نارسایی پیوند می‌شوند.

از نظر ریخت‌شناسی در اینجا تخریب گلومرول و عروق خونی کوچک رخ می‌دهد. التهاب گلومرول‌ها و مویرگ‌های اطراف توبولی همراه با رسوب کمپلمان وجود دارد و عروق کوچک ترومبوز کانونی دارند.

۳- رد پیوند مزمن

یک شکل آرام تخریب پیوند است که ظرف چند ماه تا چند سال رخ می‌دهد و باعث از دست رفتن پیشرونده بافت گرفت می‌شود.

در اینجا فیبروز بینابینی و باریک‌شدن عروق گرفت (آرترئواسکلروز گرفت) رخ می‌دهد. عامل اصلی ضایعات، سلول‌های T هستند که علیه آنتی‌ژن گرفت واکنش داده و سیتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند که باعث تکثیر و فعالیت فیبروبلاست‌ها و سلول‌های عضلانی صاف عروق می‌شوند. البته آلوآنتی‌بادی‌ها هم مشارکت دارند.

۲- آنتی‌ژن پیوند به طور غیرمستقیم توسط سلول‌های ارائه‌کننده آنتی‌ژن میزبان برداشته شده و به سلول‌های T ارائه می‌شوند که روش غیرمستقیم است.

هر دو مسیر باعث فعال شدن $CD8^+$ T می‌شوند که تبدیل به T سیتوتوکسیک می‌شوند و همچنین باعث فعال شدن سلول‌های $CD4^+$ T به سلول‌های اجرایی $TH1$ می‌شوند.

نکته مهم: مسیر مستقیم عمدتاً در رد پیوند حاد و مسیر غیرمستقیم در رد پیوند مزمن نقش مهمتری دارند.

انواع رد پیوند

براساس ویژگی‌های بالینی و آسیب‌شناسی رد پیوند ۳ نوع دارد؛ (۱) فوق حاد (۲) حاد (۳) مزمن. در اینجا رد پیوند عمدتاً در مورد پیوند کلیه بکار می‌رود.

۱- رد پیوند فوق حاد

توسط آنتی‌بادی‌های از پیش ساخته برای آنتی‌ژن‌های سلول‌های اندوتلیال گرفت ایجاد می‌شود.

این آنتی‌بادی‌ها از نوع IgM طبیعی گروه‌های خونی یا ممکن است آنتی‌بادی اختصاصی مولکول MHC باشند که بر اثر مواجهه قبلی از طریق انتقال خون یا بارداری ساخته شده‌اند. این آنتی‌بادی‌ها بلافاصله پس از پیوند به اندوتلیوم گرفت متصل و سیستم کمپلمان و انعقاد خون را فعال می‌کند و باعث آسیب اندوتلیال و ترومبوز و نکروز ایسکمیک می‌شوند.

– رد پیوند فوق حاد شایع نیست زیرا قبل از انجام پیوند دهنده و گیرنده از نظر سازگاری گروه‌های خونی و آنتی‌بادی‌ها آزمایش می‌دهند که کراس میچ نام دارد.

– از نظر ریخت‌شناسی کلیه مبتلا سیانوزه و لکه‌لکه و آنوری می‌شود و در جدار شریانچه‌ها نکروز فیبرینوئید رخ داده و مجاری توسط ترومبوز مسدود می‌شوند. نوتروفیل سریعاً در آرتریول‌ها و گرفت‌ها تجمع می‌یابند و سپس گلومرول‌ها مسدود می‌شوند و قشر کلیه دچار نکروز و انفارکتوس می‌شود و کلیه از بین می‌رود.

۲- رد پیوند حاد

توسط سلول‌های T و آنتی‌بادی‌هایی ایجاد می‌شود که توسط آلوآنتی‌ژن‌های گرفت فعال شده‌اند. این نوع واکنش ظرف چند روز تا چند هفته بعد از پیوند ایجاد می‌شود و یا سال‌ها بعد به دنبال کاهش دوز داروهای سرکوبگر ایمنی رخ می‌دهد.

امروزه از خون محیطی و پس از تجویز فاکتورهای هماتوپوئیتیک و یا از بند ناف نوزادان تازه متولد شده به دست می‌آیند. از پیوند HSC در درمان موارد زیر استفاده می‌شود:

۱) بدخیمی‌های خونی (۲) آنمی آپلاستیک (۳) اختلالات ناشی از نقایص ارثی مغز استخوان مثل تالاسمی و آنمی داسی (۴) اشکال ارثی نقص ایمنی.

فرد گیرنده پیوند تحت شیمی‌درمانی و رادیوتراپی قرار می‌گیرد تا سیستم ایمنی سرکوب شود و این کار باعث ایجاد جایگاه‌هایی در مغز استخوان می‌شود که HSC را پرورش می‌دهند.

دو مشکل اصلی در این پیوندها وجود دارد: بیماری پیوند علیه میزبان و بیماری نقص ایمنی.

۱ - بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD)

GVHD زمانی رخ می‌دهد که سلول‌های پیوند شده آلوآنتی‌ژن‌های میزبان را شناسایی می‌کنند و به بافت‌های میزبان حمله می‌کنند.

این عارضه در پیوند HSC شایع است اما در پیوند اعضای توپر مثل کبد نادر است.

در این بیماری سلول‌های T گرافت دهنده، با بافت میزبان واکنش می‌دهند که باعث فعال شدن لنفوسیت‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ دهنده می‌شود و در نتیجه باعث کشته شدن سلول‌های گیرنده می‌گردد. برای حداقل کردن این عارضه باید دهنده و گیرنده از نظر HLA کاملاً سازگار باشند.

دو نوع GVHD وجود دارد.

A) نوع حاد که چند روز تا چند هفته پس از پیوند ایجاد می‌شود و موجب نکروز اپی‌تلیوم در سه عضو هدف می‌شود (۱) کبد (۲) پوست (۳) روده‌ها.

تخریب مجاری صفراوی باعث زردی و زخم شدن روده باعث اسهال خونی می‌شود. درگیری پوست به صورت راش ابتدا در گردن و کف دست‌ها و پاها و گوش‌ها می‌باشد.

B) نوع مزمن که در آن ضایعات جلدی مشابه اسکلروز سیستمیک دیده می‌شوند و تظاهراتی مشابه بیماری‌های خودایمن دارند.

GVHD توسط لنفوسیت‌های T فرد دهنده ایجاد می‌شود. بنابراین اگر سلول‌های T دهنده تخلیه شوند، این بیماری بروز نمی‌کند.

اما اینکار باعث عود تومور در بیماران دچار لوسمی و

نکته مهم: رد پیوند مزمن نسبت به درمان مقاوم بوده و عامل اصلی عدم موفقیت پیوند است.

از نظر ریخت‌شناسی در اینجا تغییرات عروقی و ضخیم‌شدن انتیما و انسداد عروقی غالب است. در کلیه گلوپرولولی همراه با دو لایه شدن غشاء پایه دیده می‌شود. التهاب مویرگ‌های اطراف توپولی و چند لایه‌ای شدن غشاهای پایه مویرگ‌ها دیده می‌شود. فیبروز بینابینی و آتروفی توپول‌ها و از دست رفتن پارانشیم کلیه رخ می‌دهد. ارتشاح سلول‌های تک‌هسته‌ای در بافت بینابینی کلیه وجود دارد.

روش‌های افزایش بقای پیوند

سازگاری HLA در پیوند کلیه نسبت به دیگر انواع پیوندها مفیدتر است و هرچه جایگاه‌های سازگار مولکولی بیشتر باشند بقای پیوند بیشتر است.

نکته مهم: سازگاری HLA برای پیوند قلب و کبد و ریه و پانکراس انجام نمی‌شود.

نکته مهم: در فرد گیرنده در تمام انواع پیوند عضو سرکوب ایمنی انجام می‌شود بجز در دوقلوهای همسان.

بعضی داروهای رایج مثل سیکلوسپورین و FK506 از طریق مهار رونویسی ژن‌های سایتوکاین به ویژه IL-2 باعث مهار ایمنی سلول T می‌شوند.

سرکوب ایمنی باعث افزایش حساسیت به عفونت‌های قارچی و ویروسی و فرصت طلب می‌شود. از جمله ویروس CMV و پولیوماو ویروس.

نکته مهم: بیماران تحت درمان با این داروها در معرض خطر ابتلا به لنفوم ناشی از EBV و کارسینوم سلول سنگفرشی ناشی از HPV هستند.

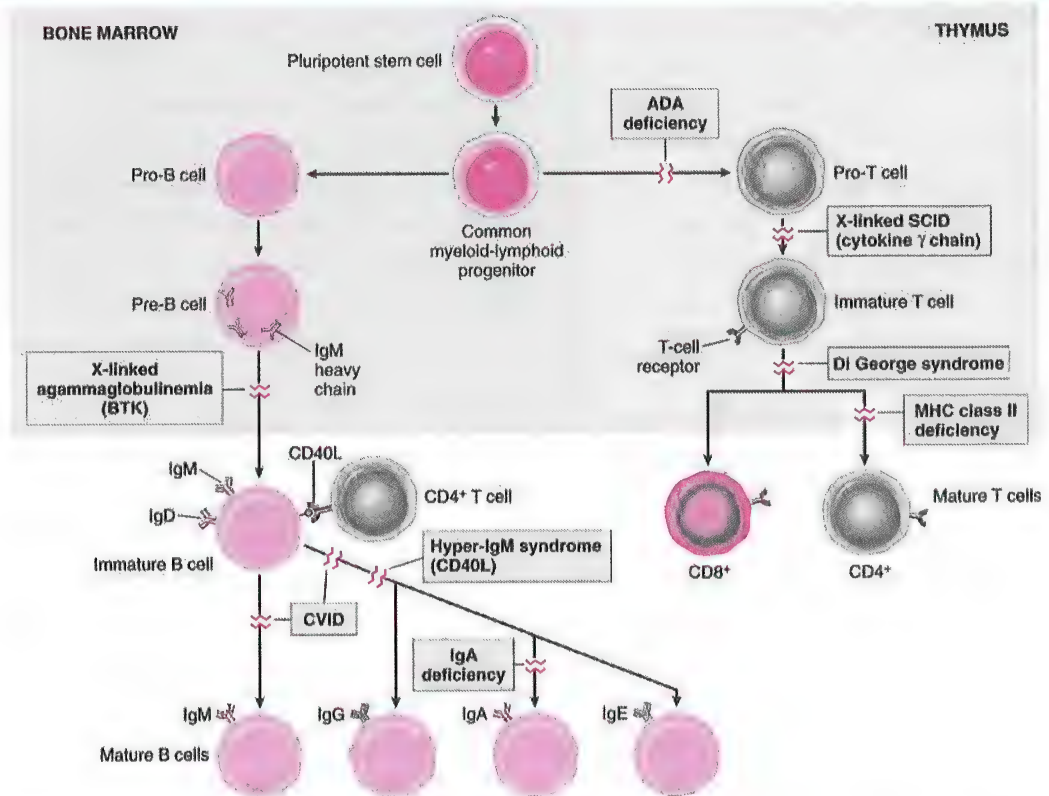
برای مهار اثرات سرکوب ایمنی چند استراتژی انجام می‌شود:

۱ - مهار سلول‌های T میزبان از دریافت سیگنال محرک کمکی، که با تجویز داروهایی که اتصال لیگاند B7 با رستپور CD28 را مهار می‌کنند ممکن می‌شود این امر باعث آپوپتوز یا آنرژي سلول T می‌شود.

۲ - تزریق سلول‌های T تنظیمی غنی از سلول‌های اختصاصی برای آنتی‌ژن گرافت به فرد گیرنده.

پیوند سلول‌های خونساز بنیادی (HSC)

در گذشته سلول‌های بنیادی از مغز استخوان گرفته می‌شوند ولی



شکل ۱۱-۵. بیماری‌های نقص ایمنی اولیه. مسیرهای اصلی تکامل لنفوسیت و انسدادهایی در این مسیرها، در بیماری‌های نقص ایمنی اولیه منتخب نشان داده شده است. ژن‌های مبتلا در برخی اختلالات در پراتنز نشان داده شده است. ADA، آدنوزین دآمیناز؛ CD40L، لیگاند CD40 (همچنین به نام CD154). CVID: نقص ایمنی متغیر شایع؛ SCID: نقص ایمنی مرکب شدید.

۱- اولیه یا مادرزادی که به طور ژنتیکی مشخص می‌شوند.
 ۲- اکتسابی یا ثانویه که ناشی از سرطان، عفونت، داروها یا سوءتغذیه یا پرتوتابی و شیمی‌درمانی هستند.
 نقایص ایمنی از نظر بالینی به صورت افزایش عفونت ظاهر می‌شوند که یا به صورت عفونت جدید یا فعال شدن عفونت نهفته می‌باشند.

نقایص ایمنی اولیه (ارشی)

در اینجا نقص در مکانیسم‌های ایمنی ذاتی (فاگوسیت‌ها و سلول‌های NK یا کمپلمان) و یا اجزای همورال یا اجزای سلولی ایمنی تطابقی (لنفوسیت B و T) وجود دارد.
 این نقایص معمولاً در کودکی بین ۶ ماهگی و ۲ سالگی تشخیص داده می‌شوند.

نارسایی پیوند و ایجاد لنفوم مرتبط با EBV می‌شود. زیرا سلول‌های T دهنده برای سرکوب سلول‌های B آلوده به EBV و کنترل لوسمی مورد نیاز هستند.

۲- نقایص ایمنی

این نقایص در گیرندگان پیوند HSC طولانی مدت رخ می‌دهند. دلیل آن بازسازی مجدد سیستم ایمنی تطابقی بافت فرد دهنده و تخریب ایمنی فرد گیرنده است.
 افراد گیرنده پیوند مستعد ویروس‌هایی مثل CMV و EBV هستند.

سندرم‌های نقص ایمنی

نقایص ایمنی دو گروهند:

اپی‌تلیال تمایز نیافته مشابه تیموس جنینی است و فاقد سلول‌های لنفاوی است. در نوع ناشی از نقص ADA، تیموس کوچک بوده و بقایای اجسام هاسال دیده می‌شود. در هر دو نوع فوق، بافت‌های لنفاوی هیپوپلاستیک هستند و تخلیه شدید نواحی T و B دیده می‌شود.

درمان: درمان اصلی پیوند سلول‌های بنیادی است.

نکته مهم: SCID وابسته به X اولین بیماری بوده که به طور موفق با ژن درمانی درمان شده است. در روش ژن درمانی یک ژن YC طبیعی به سلول بنیادی بیمار وارد می‌شود. البته حدود ۲۰٪ بیماران با این درمان دچار لوسمی لنفوبلاستیک حاد (T ALL) می‌شوند. بیماران دچار نقص ADA نیز با پیوند سلول بنیادی و با تجویز آنزیم یا ژن درمانی درمان می‌شوند.

۲- آگامگلوبولینمی وابسته به X

این بیماری (XLA) که بیماری بروتون نیز نام دارد، با اختلال در تمایز سلول‌های Pre-B به B بالغ مشخص می‌شود و در نتیجه عدم حضور آنتی‌بادی‌ها در خون ایجاد می‌شود.

این بیماری یکی از شایع‌ترین نقایص ایمنی اولیه است و ۱ در ۱۰۰,۰۰۰ نوزاد پسر رخ می‌دهد. این بیماری فقط در مردان رخ می‌دهد زیرا ژن BTK مربوطه روی کروموزوم X است.

پاتوژنز

در XLA جهش در تیروزین کیناز گیرنده سلول Pre-B، باعث توقف بلوغ سلول B پس از بازآرایی اولیه ژن زنجیره سنگین می‌شود. این کیناز **بروتون تیروزین کیناز (BTK)** نام دارد. در نتیجه زنجیره‌های سبک ایمونوگلوبولین تولید نمی‌شوند و مولکول ایمونوگلوبولین کامل تشکیل نمی‌شود.

علائم بالینی

کاهش شدید سلول‌های B در خون و اعضای لنفاوی و غیاب مراکز زایا و پلاسماسل‌ها دیده می‌شود. تعداد سلول‌های T و عملکرد آنها طبیعی هستند. بیماری پس از ۶ ماهگی ظاهر می‌شود و علائم آن به صورت عفونت‌های مکرر فارتزیت حاد و مزمن و سینوزیت و اوتیت مدیا و برونشیت و پنومونی هستند. ارگانایسم‌های اصلی شامل (۱) هموفیلوس آنفلوانزا (۲) پنوموکوک (۳) استاف اورئوس هستند. افراد مبتلا دچار استعداد ابتلا به عفونت‌های باکتریایی راجعه و ویروس‌ها و ژیا ریدیا

علامت مشخصه آنها افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های راجعه است.

۱- نقص ایمنی مرکب شدید (SCID)

ترکیبی از سندرم‌های ژنتیکی مجزا است که همگی به طور مشترک دارای نقص در لنفوسیت‌های T یا لنفوسیت‌های B بالغ هستند. علائم این بیماری در شیرخواران به صورت (۱) برفک (۲) راش شدید ناحیه پرنه (۳) عدم رشد (۴) GVHD در نوزاد به دلیل عبور سلول‌های T مادری از جفت به جنین هستند. در کودکان عفونت‌های زیر شایع است:

کاندیدا آلبیکانس، پنوموسیستیس، سودومونا، سیتومگالوویروس، واریسلا

پیوند تنها درمان SCID است و بدون پیوند نوزاد فقط تا یک سال زنده می‌ماند.

نقایص مربوطه دو نوعند و اغلب مربوط به سلول T هستند که عبارتند از:

SCID (A) وابسته به X

نیمی از موارد هستند. ناشی از جهش در ژن کدکننده زنجیره Y مشترک YC است که در گیرنده سیتوکاین‌های IL-2 و IL-4 و IL-7 و IL-9 و IL-15 مشترک است.

نکته مهم: مهم‌ترین نقص در گیرنده IL-7 است زیرا نقش مهمی در گسترش پیش‌سازهای سلول‌های B و T در اعضا لنفاوی دارد.

SCID (B) اتوزوم مغلوب.

۴۰ تا ۵۰٪ موارد را شامل می‌شود. اکثراً در اثر جهش در آنزیم آدنوزین دامیناز (ADA) می‌باشد که یک آنزیم دخیل در متابولیسم پورین است.

نقص ADA باعث تجمع آدنوزین و داکسی‌آدنوزین تری فسفات می‌شود که باعث مهار سنتز DNA شده و برای لنفوسیت‌ها سمی است.

علل دیگر SCID اتوزوم مغلوب شامل نقص در مسیر متابولیسم پورین، نقص MHC کلاس I و جهش در ژن کدکننده ریکامیناز می‌باشد.

ریفیت‌شناسی SCID

در نوع وابسته به X، تیموس کوچک بوده و حاوی سلول‌های

هستند.

وجود دارد ولی کاهش سطح IgA و IgG و IgE دیده می‌شود. نقص زمینه‌ای ناتوانی سلول‌های T در فعال کردن سلول‌های B است.

پاتوزن

۷۰٪ بیماران وابسته به X هستند و جهش در ژن کد کننده CD40L سلول‌های T وجود دارد. نقص در این گیرنده باعث مهار اتصال سلول T با سلول‌های B و ماکروفاژها می‌شود. در نتیجه تغییر کلاس ایمونوگلوبین رخ نمی‌دهد. در ۳۰٪ موارد اتوزوم مغلوب هستند و حذف عملکرد در CD40 یا در آنزیم سیتیدین دامیناز القاء شده با فعالیت (AID) رخ می‌دهد. AID یک ویرایش کننده DNA است که برای تغییر کلاس ایمونوگلوبین مورد نیاز است.

علائم بالینی

بیماران عفونت‌های چرکی راجعه دارند. همچنین پنومونی ناشی از پنوموسیستیس ژيروسی رخ می‌دهد. در این بیماران گاهی IgM با سلول‌های خونی واکنش خودایمنی می‌دهد و ایجاد آنمی همولیتیک خودایمنی، ترومبوسیتوپنی و نوتروپنی می‌کند. گاهی در افراد مسن تکثیر پلاسماسل‌های تولیدکننده IgM وجود دارد.

۵- نقص ایمنی متغیر شایع (CVID)

این بیماری شامل گروهی از اختلالات است که ویژگی آنها هیپوگاماگلوبولینمی است، زیرا تمام کلاس‌های آنتی‌بادی و گاهی فقط IgG را درگیر می‌کند. نقص در فعالیت سلول T یاریگر یا نقایص ذاتی سلول B می‌باشد. شیوع این بیماری حدود ۱ در ۵۰,۰۰۰ است.

پاتوزن

در این بیماری جهش در گیرنده BAFF به عنوان سایتوکاین القا کننده بقا و تمایز سلول B و جهش در مولکول ICOS (محرک کمکی القایی) که شبیه CD28 است و در عملکرد سلول T یاریگر دخالت دارد توصیف شده است.

در این بیماران تعداد سلول‌های B بالغ طبیعی است اما پلاسماسل‌ها وجود ندارد. بنابراین توقف تمایز سلول B وجود دارد. فولیکول‌های لنفاوی در گره لنفاوی و طحال و روده هیپرپلاستیک می‌شوند.

بیماری‌های ویروسی مهم عبارتند از:

۱- آنروویروس‌ها که دستگاه گوارش را آلوده کرده و از آنجا به دستگاه اعصاب می‌روند.

۲- پولیوویروس زنده موجود در واکسن پولیو که خطر فلج پولیومیلیت دارد.

۳- اکوویروس که باعث انسفالیت کشنده می‌شود.

نکته مهم: ژیاوریا باعث عفونت‌های پایدار در این افراد می‌شود. **نکته مهم:** عفونت‌های ویروسی داخل سلولی و قارچی و تک‌یاخته‌ای عمدتاً با واسطه سلول T کنترل می‌شوند و بنابراین در این بیماری مطرح نیستند.

در حدود ۲۵٪ این بیماران دچار بیماری‌های خودایمنی مثل آرتریت روماتوئید و درماتومیوزیت می‌شوند.

درمان بیماری: جایگزینی با ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIg) است.

۳- سندرم دی‌ژرژ (هیپوپلازی تیموس)

این بیماری ناشی از نقایص مادرزادی تکامل تیموس است که باعث نقص در بلوغ سلول T می‌شود. بنابراین سلول‌های T در گره لنفاوی و طحال و خون وجود ندارند. عمدتاً بیماران دچار ویروس‌ها و باکتری‌های داخل سلولی و قارچ‌ها و تک‌یاخته‌ای می‌شوند. در این بیماری سلول‌های B و آنتی‌بادی‌ها درگیر نمی‌شوند.

پاتوزن

بیماری ناشی از بدشکلی تکاملی در کیسه‌های حلقی سوم و چهارم است که به طور طبیعی تیموس و غدد پاراتیروئید و دهان و قوس آئورت را می‌سازند. در ۹۰٪ موارد حذف در ناحیه کروموزوم ۲۲q۱۱ وجود دارد.

علائم بالینی

علاوه بر نقص در تیموس و اختلال سلول T، هیپوپلازی غده پاراتیروئید باعث تنگی هیپوکلسمیک می‌شود و ناهنجاری‌های خط میانی سر و گردن نیز وجود دارد. درمان این بیماری پیوند بافت تیموس است.

۴- سندرم هایپر IgM

در این بیماری سطوح طبیعی IgM یا حتی بیشتر از طبیعی

تیموس در ابتدای بیماری طبیعی است اما فقدان پیشرونده لنفوسیت‌های T از خون و مناطق سلول T گره‌های لنفاوی و نقایص ایمنی سلولی رخ می‌دهد.

علائم بالینی

در این بیماران آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی ساخته نمی‌شود و پاسخ به آنتی‌ژن پروتئین ضعیف است. سطح IgM اندک است و سطح IgG طبیعی و سطح IgA و IgE افزایش یافته است. بنابراین حساسیت به عفونت‌های راجعه رخ می‌دهد. تنها درمان این بیماری پیوند HSC است.

۹- آتاکسی تلانژکتازی

یک اختلال اتوزوم مغلوب است که با آتاکسی (قدم برداشتن غیرطبیعی)، تلانژکتازی، نقایص عصبی و افزایش بروز تومورها و نقایص ایمنی مشخص می‌شود.

پاتوژنز

ژن مسئول این بیماری، پروتئینی به نام ATM (آتاکسی-تلانژکتازی جهش یافته) را کد می‌کند که یک حسگر تخریب DNA است که نقاط بازرسی چرخه سلولی را در سلول‌های تخریب شده فعال می‌کند. فقدان ATM باعث ناهنجاری در نوترکیبی ژن‌ها و تغییر کلاس آنتی‌بادی‌ها می‌شود.

علائم بالینی

نقایص ایمنی ممکن است سلول‌های B و T را درگیر کنند. مهم‌ترین اختلال ایمنی هومورال تولید ناقص آنتی‌بادی‌های تغییر یافته از نوع IgA و IgG2 هستند. نقایص سلول T ممکن است با هیپوپلازی تیموس همراه باشند. بیماران دچار عفونت‌های باکتریال مجاری تنفسی و بیماری‌های خودایمنی متعدد و افزایش تومورهای لنفاوی می‌شوند.

نقایص ایمنی ذاتی

۱- نقص در عملکرد لکوسیتی

A) **نقص در چسبندگی لکوسیت (LAD)** ناشی از نقص ارثی در مولکول‌های چسبندگی است که باعث نقص فراخوانی لکوسیت‌ها می‌شود و در نتیجه عفونت‌های باکتریایی راجعه رخ می‌دهد. LAD1 ناشی از نقص زنجیره $\beta 2$ در اینترگین‌های LFA-1 و Mac-1 است. LAD2 ناشی از نقص فوکوزیل

نکته: این بیماران مستعد اختلالات خودایمنی مثل آنمی همولیتیک و آنمی بدخیم و آرتریت روماتوئید (۲۰٪ موارد) و تومورهای لنفاوی و کانسر معده هستند.

علائم بالینی

این بیماران مبتلا به عفونت‌های باکتریایی راجعه سینوس‌ها و ریه، عفونت با هرپس ویروس راجعه، عفونت اترروویروسی که باعث مننگوآنسفالیت می‌شود و اسهال ناشی از زیاردیا می‌باشند. این بیماری هر دو جنس را به طور مساوی مبتلا می‌کند و معمولاً در کودکی یا بلوغ شروع می‌شود.

۶- نقص مجزای IgA

این بیماری شایع‌ترین نقص ایمنی اولیه است و ۱ در ۷۰۰ نفر را درگیر می‌کند. IgA ایمونوگلوبین اصلی در مخاطات تنفسی و گوارشی است.

پاتوژنز

علت بیماری توقف تمایز انتهایی سلول‌های B ترشح‌کننده IgA به پلاسماسل می‌باشد. آنتی‌بادی‌های IgM و IgG طبیعی یا بیشتر از طبیعی هستند. علائم بیماری به صورت عفونت سینوسی ریوی راجعه و اسهال می‌باشد.

۷- نقایص دیگر لنفوسیت‌ها

- نقص در $TH1$ باعث عفونت مایکوباکتریوم آتیبیک می‌گردد.
- نقص در $TH17$ باعث کاندیدیازیس جلدی مخاطی مزمن شده و عفونت‌های باکتریایی پوست رخ می‌دهند. این بیماری **سندرم Jobs** نیز نام دارد.

۸- سندرم ویسکوت آلدريج

این بیماری وابسته به X است و با ترومبوسیتوپنی و اگزما و حساسیت به عفونت‌های راجعه مشخص می‌شود که منجر به مرگ زودرس می‌شود.

پاتوژنز

بیماری ناشی از جهش در ژن وابسته به X کدکننده پروتئین WASP است. WASP متعلق به خانواده پیام‌رسان‌هایی است که گیرنده‌های غشایی را به اسکلت سلولی مرتبط می‌کند. WASP در مهاجرت سلولی و هدایت سیگنال‌ها دخالت دارد.

جدول ۱۳-۵. نقایص ایمنی ارثی شایع در لکوسیت‌های فاگوسیتیک و

سیستم کمپلمان

بیماری	نقص
نقایصی در عملکرد لکوسیت	
نقص چسبندگی	چسبندگی ناقص لکوسیتی به دلیل لکوسیتی ۱ جهش‌هایی در زنجیره β اینتگرین‌های CD11/CD18
نقص چسبندگی	چسبندگی ناقص لکوسیتی به دلیل لکوسیتی ۲ جهش‌هایی در فوکوزیل ترانسفراز مورد نیاز برای تولید الیگوساکارید سیالیله (گیرنده برای سلکتین‌ها)
سندرم چدیاک	کاهش عملکردهای لکوسیتی به دلیل هیگاشی جهش‌هایی در پروتئین دخیل در عبور غشای لیزوزومی
بیماری گرانولوماتوز مزمن	کاهش انفجار اکسیداتیو
وابسته به X	فاگوسیت اکسیداز (اجزای غشایی)
آتوزوم مغلوب	فاگوسیت اکسیداز (اجزای سیتوپلاسمی)
نقص میلوپراکسیداز	کاهش کشتن میکروبی به دلیل سیستم ناقص $MPO-H_2O_2$
نقایص در سیستم کمپلمان	
کمبود C2، C4	فعال شدن ناقص مسیر کلاسیک؛ منجر به کاهش مقاومت در برابر عفونت و کاهش پاکسازی کمپلکس‌های ایمنی می‌شود
کمبود C3	نقایص در تمام عملکردهای کمپلمان
کمبود پروتئین‌های تنظیم کننده کمپلمان	فعال شدن بیش از حد کمپلمان؛ سندرم‌های بالینی شامل آنژیوادم، هموگلوبینوری حمله‌ای و غیره

ترانسفراز است که برای سنتز سیالین لوئیس X مورد نیاز است. این ماده لیگاند سلکتین E و P است.

(B) **بیماری گرانولوماتوز مزمن (CGD)** نقص ارثی در ژن‌های کدکننده فاگوسیت اکسیداز است که یک آنزیم فاگولیزوزوم است که باعث تولید آنیون سوپراکسید می‌گردد. بنابراین کشتن ناقص باکتریایی و حساسیت به عفونت‌های راجعه

رخ می‌دهد. در این بیماری ماکروفاژهای فعال شده گرانولوم تشکیل می‌دهند.

(C) **سندرم چدیاک هیگاشی (CHS)** ناشی از الحاق ناقص فاگوزوم و لیزوزوم‌ها است. در نتیجه نوتروپنی و دگرانولاسیون ناقص و کشتن با تأخیر میکروب‌ها رخ می‌دهد. لکوسیت‌های مبتلا دارای گرانول‌های بزرگی هستند. علاوه بر این آل‌بینیسم و اختلالات عصبی و اختلالات خونریزی دهنده ناشی از نقایص پلاکتی رخ می‌دهد.

ژن مسؤوّل این بیماری، پروتئین سیتوزولی بزرگ به نام Lyst را کد می‌کند که جابجایی لیزوزومی را کنترل می‌کند. (D) **نقایص گیرنده TLR** مثلاً جهش در TLR3 به عنوان گیرنده RNA و پروسی باعث انسفالیت هرپس سیمپلکس راجعه می‌شود و جهش در MyD88 باعث پنومونی باکتریایی شدید می‌شود.

۲- نقایص سیستم کمپلمان

(A) **نقص C2** شایع‌ترین نقص است که باعث افزایش ابتلا به عفونت‌های باکتریایی و ویروسی می‌شوند. گاهی اوقات در نقص C2 یا C4 یا C1q اختلال اصلی به صورت بیماری‌های خودایمنی مثل لوپوس است که این فرآیند ناشی از اختلال در پاکسازی فاکتورهای ایمنی است.

(B) **نقص C3** نادر است و باعث عفونت‌های چرک‌زای شدید و گلومرولونفریت می‌شود.

(C) **نقص اجزای انتهایی C5 تا C9** باعث افزایش حساسیت به عفونت‌های راجعه گنوکوکی و مننگوکوکی می‌شوند.

(D) **نقص در پروتئین‌های تنظیم کمپلمان** باعث التهاب و آسیب سلولی می‌شود. مثلاً **کمبود مهارکننده C1 (C1-INH)** باعث اختلال اتوزوم غالب آنژیوادم ارثی می‌شود.

C1-INH مهارکننده پروتئازهای بسیاری است مثل کالیکرئین و فاکتور انعقادی XII. بنابراین کمبود آن باعث تولید بیش از حد برادی‌کینین می‌شود که متسع‌کننده قوی عروق است. بنابراین بیماران دچار حملات مکرر ادم در پوست و حنجره و دستگاه گوارش می‌شوند.

نکته مهم: بیماری هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه (PNH) و سندرم همولیتیک اورمیک (HUS) ناشی از نقص در پروتئین‌های تنظیم کننده کمپلمان هستند.

انتقال جنسی ایدز در صورت حضور بیماری‌های دیگر تناسلی مثل زخم‌ها افزایش می‌یابد.

۲ - انتقال تزریقی در افرادی که محصولات خونی آلوده دریافت کرده‌اند مثل هموفیلی‌ها و یا استفاده از سوزن مشترک رخ می‌دهد. این راه انتقال در حال کاهش است.

۳ - انتقال مادر به نوزاد علت اصلی ایدز در کودکان است. مادران آلوده به سه طریق ویروس را به نوزاد منتقل می‌کنند:

(A) در رحم از طریق انتشار جفتی
(B) در طول زایمان از کانال زایمان آلوده که شایع‌ترین روش است

(C) پس از تولد از راه شیر مادر
در صورت بار ویروسی بالای مادر و کاهش سلول‌های $CD4^+$ T و التهاب پرده کوریوآمניون احتمال انتقال ویروس به جنین افزایش می‌یابد.

نکته مهم: عفونت HIV از طریق تماس در خانه، یا محیط کار یا مدرسه یا نیش پشه یا حشرات انتقال نمی‌یابد. خطر انتقال در میان پرسنل بهداشتی بسیار کم است.

نکته مهم: خطر مثبت شدن سرم پس از ورود اتفاقی سوزن آلوده ۰/۳٪ است که در صورت شروع درمان ظرف ۱ تا ۲ روز خطر کاهش می‌یابد.

ویژگی‌های HIV

HIV یک رتروویروس غیر تغییر شکل دهنده است که از خانواده لتی ویروس می‌باشد. این ویروس دو شکل متفاوت دارد: HIV-1 و HIV-2.

HIV-2 عمدتاً در هند و آفریقای غربی وجود دارد اما HIV-1 علت اصلی ایدز در آفریقای مرکزی، اروپا و آمریکا است.

ساختار ویروس

ویروس کروی است و حاوی یک هسته متراکم الکترونی و مخروطی شکل است که توسط پوشش لیپیدی مشتق از غشای سلول میزبان احاطه می‌شود.

هسته ویروس حاوی پروتئین‌های زیر است:

۱ - پروتئین کپسید اصلی P24

۲ - پروتئین نوکلئوکپسید P7/P9

۳ - دو کپی از RNA ژنومی ویروس

۴ - سه آنزیم ویروسی (پروتئاز و ترانس کریپتاز معکوس و

جدول ۱۴-۵. دلایل نقص‌های ایمنی ثانویه (اکتسابی)

علت	مکانیسم
عفونت ویروس نقص ایمنی انسان	کاهش سلول‌های T یاریگر $CD4^+$
درمان‌های سرطان با شیمی‌درمانی و اشعه درمانی	کاهش پیش‌سازهای مغز استخوان برای تمام لکوسیت‌ها
درگیری مغز استخوان توسط سرطان‌ها (متاستاز، لوسمی‌ها)	کاهش تکامل لکوسیتی به دلیل جابجایی پیش‌سازها
سوءتغذیه پروتئین - انرژی (کالری)	اختلالات متابولیسمی مانع بلوغ و عملکرد لنفوسیتی می‌شود
برداشت طحال	کاهش فاگوسیتوز میکروب‌ها

سندرم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS)

AIDS ناشی از ویروس HIV است که یک رتروویروس است و باعث سرکوب ایمنی شدید و ابتلا به عفونت‌های فرصت‌طلب و نئوپلاسم‌های ثانویه و تظاهرات عصبی می‌شود.

اپیدمیولوژی

۵ گروه از بالغین در خطر بالای ابتلا به ایدز هستند.

۱ - مردان هم‌جنس‌باز یا دارای رابطه جنسی با هر دو جنس ۵۰٪ موارد ابتلا هستند.

۲ - تماس جنسی با افراد جنس مخالف حدود ۲۰٪ موارد ابتلا هستند.

۳ - معتادان تزریقی حدود ۲۰٪ موارد هستند.

۴ - افراد مبتلا به هموفیلی که فاکتور ۸ یا ۹ دریافت کرده‌اند ۵۰٪ موارد هستند.

۵ - گیرندگان خون کامل یا اجزای خونی آلوده ۱٪ هستند.

نکته: فرزندان مادران مبتلا تشکیل دهنده ۲٪ موارد ایدز در کودکان هستند.

راه‌های انتقال ویروس

۱ - انتقال جنسی بیش از ۷۵٪ موارد را شامل می‌شود. ویروس از طریق خراشیدگی‌های مخاط رکتوم یا واژن یا دهان وارد بدن فرد گیرنده می‌شود و به دو طریق انتشار می‌یابد. (A) تلقیح مستقیم به عروق خونی که شکافدار شده (B) آلودگی سلول‌های اندریتیک یا سلول‌های $CD4^+$ درون مخاط.

ناشی از دست رفتن سلول‌های $CD4^+ T$ و عملکرد ناقص سلول‌های T یاریگر می‌باشد.

چرخه زندگی HIV

(A) عفونت سلول توسط ویروس HIV

HIV از طریق $CD4$ به عنوان گیرنده و گیرنده‌های کموکاین‌ها وارد سلول لنفوسیت می‌شود. ابتدا gp120 ویروس به $CD4$ متصل می‌شود و به همین دلیل ویروس تمایل به لنفوسیت T و ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک دارد.

سپس ویروس باید به مولکول‌های دیگر سطح سلول متصل شود که از طریق اتصال gp120 به گیرنده‌های کموکاین است. گیرنده‌های کموکاین به ویژه $CCR5$ و $CXCR4$ این کار را انجام می‌دهند.

نکته مهم: گونه‌های $R5$ ویروس تمایل به منوسیت‌ها دارند و M -tropic نام دارند ولی گونه‌های $X4$ تمایل به لنفوسیت T دارند و T -tropic هستند.

در مرحله بعد تغییر شکل فضایی در gp41 رخ می‌دهد که باعث آشکارشدن یک منطقه هیدروفوبیک در رأس gp41 به نام پپتید الحاقی می‌گردد. که این پپتید به غشاء سلولی هدف وارد می‌شود (سلول T یا ماکروفاژ) و باعث الحاق ویروس با سلول میزبان می‌شود. پس از الحاق، هسته ویروسی حاوی ژنوم HIV وارد سیتوپلاسم سلول می‌شود.

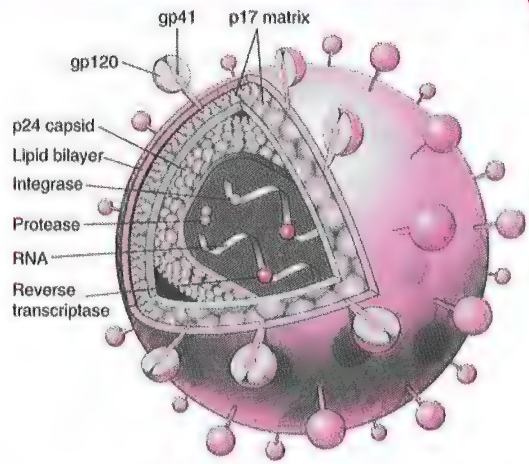
نکته مهم: پلی‌مورفیسم در ژن $CCR5$ مسؤول اختلاف در حساسیت افراد نسبت به عفونت است و افرادی که جهش در این ژن دارند نسبت به ایدز مقاومند.

(B) تکثیر ویروسی

پس از ورود ژنوم RNA ویروس به سلول میزبان، رونویسی معکوس شروع می‌شود که باعث سنتز مکمل DNA دورشته‌ای می‌شود (DNA پرووایروس یا cDNA).

در سلول T خاموش، cDNA در سیتوپلاسم به شکل خطی باقی می‌ماند. در سلول T در حال تقسیم cDNA حلقوی می‌شود و وارد هسته شده و با ژنوم میزبان یکی می‌شود. پس از آن ممکن است ویروس مدت‌ها خاموش باشد و عفونت نهفته بماند.

فعال شدن سلول T باعث تکمیل چرخه زندگی ویروس شده و باعث مرگ سلول آلوده می‌شود. فعال شدن سلول T توسط آنتی‌ژن‌ها یا سایتوکاین‌ها، چندین فاکتور رونویسی از جمله $NF-\kappa B$ را افزایش می‌دهد که از سیتوزول به هسته



شکل ۱۲-۵. ساختار ویرونی ویروس نقص ایمنی انسان ۱ (HIV). ذره ویروسی توسط یک دو لایه لیپیدی مشتق از سلول میزبان پوشیده می‌شود و توسط گلیکوپروتئین‌های ویروسی gp41 و gp120 نشانه‌دار می‌شود.

اینترگرز

$P24$ فراوان‌ترین آنتی‌ژن ویروس است که برای تشخیص آزمایشگاهی نیز به کار می‌رود.

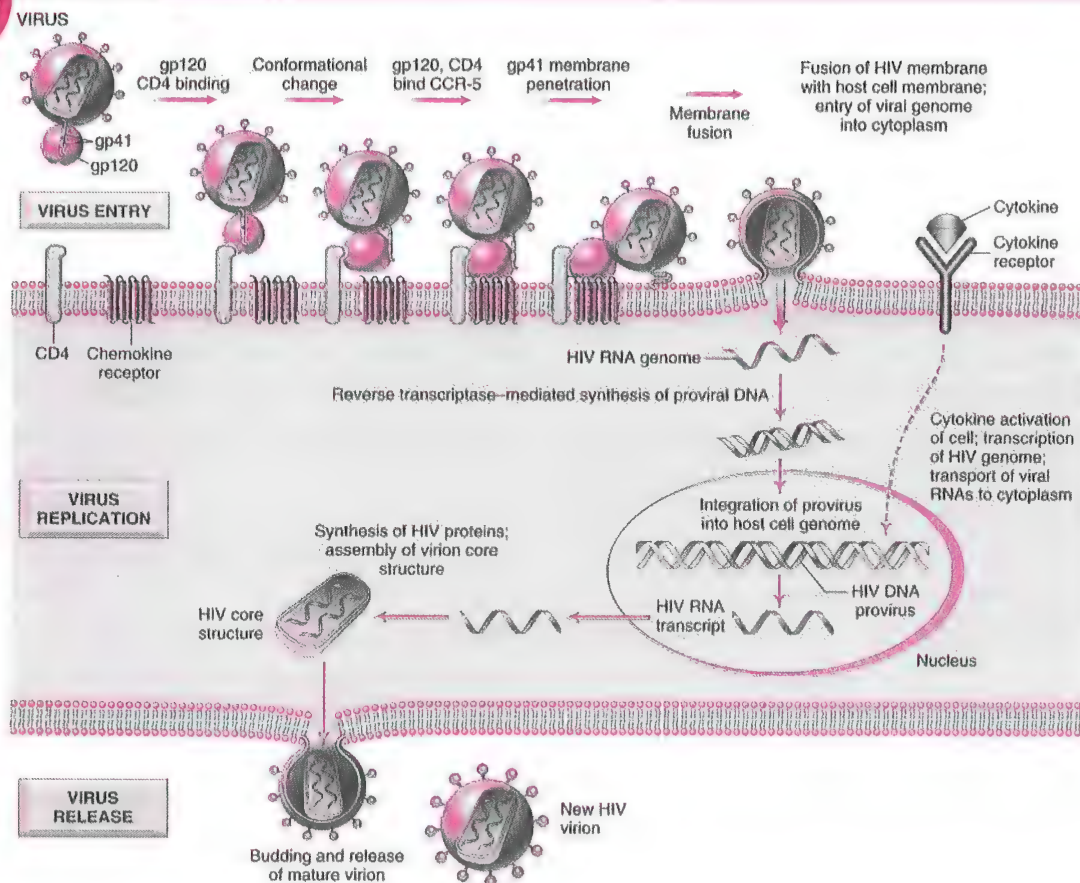
هسته ویروس توسط ماتریکس پروتئین $P17$ احاطه می‌شود که زیر پوشش ویرونی قرار دارد. دو گلیکوپروتئین ویروسی gp120 و gp41 روی پوشش ویروسی قرار دارند. ژنوم ویروس حاوی ژن‌های اصلی gag و pol و env است که ویژگی رتروویروس‌ها است.

البته ژن‌های فرعی مثل tat و vpr هم هستند که سنتز و یکپارچگی ویروس را تنظیم می‌کنند. عمده تغییر و تنوع در ویروس مربوط به گلیکوپروتئین‌های پوششی است. براساس تنوع ژنتیکی HIV-1 سه زیرگروه دارد: ۱) M (اصلی)، ۲) O (خارجی) و ۳) N (نه M نه O).

ویروس‌های M شایع‌ترین گروه در جهان هستند و چند زیرگروه دارند که از A تا K می‌باشند و از میان آنها زیرگروه B شایع‌ترین فرم در اروپا و آمریکا است ولی در تایلند E شایع‌تر است.

پاتوژنز عفونت HIV

اهداف اصلی عفونت HIV دستگاه اعصاب مرکزی و سیستم ایمنی هستند. ویژگی اصلی بیماری نقص ایمنی شدید است که



شکل ۱۳-۵. چرخه زندگی HIV، مراحل را از ورود ویروس تا تولید ویرونی‌های عفونی را نشان می‌دهد.

مستقیم ویروس است. در سلول میلیاردها ذره سلولی ساخته می‌شوند که نهایتاً باعث مرگ سلول می‌شوند. در ابتدا سیستم ایمنی توانایی جایگزینی سلول‌های T مرده را دارد، ولی به مرور این توانایی کاهش می‌یابد.

مکانیسم‌های کشتن مستقیم سلول T عبارتند از: نقص در تولید پروتئین‌ها و تداخل توسط پروتئین‌های ویروسی و افزایش نفوذپذیری غشاء پلاسمایی ناشی از جوانه‌زدن ذرات ویروسی. مکانیسم‌های غیرمستقیم ویروس در از دست رفتن عملکرد سلول‌های T عبارتند از:

۱ - فعال شدن مزمن سلول‌های غیرآلوده که باعث آپوپتوز آنها می‌شود.

۲ - عفونت HIV در اعضای لنفاوی باعث تخریب ساختار فولیکولی آنها می‌شود.

می‌روند. در هسته NF- κ B به توالی‌های تنظیمی ژن‌های متعدد متصل شده و باعث القای رونویسی می‌شود. توالی‌های تکرار طولیل انتهایی در مجاورت ژنوم HIV دارای مناطق اتصال برای NF- κ B هستند و بنابراین اتصال فاکتور رونویسی، بیان ژن ویروسی را فعال می‌کند.

بنابراین القای NF- κ B باعث فعال شدن رونویسی DNA پروویروسی می‌شود و در نهایت باعث تولید ویرونی‌ها و مرگ سلول می‌شود.

البته TNF و دیگر سایتوکاین‌ها نیز فعالیت NF- κ B را تحریک می‌کنند. این وضعیت تکثیر ویروس در سلول، انهدام از درون نام دارد.

۱C مکانیسم تخلیه سلول‌های T و آزاد شدن ویروس

از دست رفتن سلول $T^+ CD4^+$ ناشی از اثرات سایتوپاتیک

بیان می‌کنند) در بافت‌های لنفاوی و مرگ سلول‌ها مشخص می‌شود. در این مرحله لنفوسیت‌های زیادی از بین می‌روند. در بافت‌های لنفاوی سلول‌های دندریتیک و ویروس را منتقل می‌کنند و فولیکول‌ها درگیر می‌شوند. در این مرحله تعداد زیادی ذرات HIV در خون حضور دارند.

ظرف ۳ تا ۶ هفته اول، ۴۰ تا ۹۰٪ افراد آلوده مبتلا به HIV سندرم حاد می‌شوند که با ناخوشی محدود و علائم گلودرد و درد عضلانی و تب و کاهش و خستگی و شبه آنفلوآنزا مشخص می‌شود. راش و اسهال و لنفادنوپاتی و استفراغ نیز رخ می‌دهد. این وضعیت ۲ تا ۴ هفته بعد رفع می‌شود. با انتشار عفونت پاسخ سلولی و همورال شکل می‌گیرد و پس از ۳ تا ۷ هفته آنتی‌بادی تولید می‌شود و سلول‌های T سیتوتوکسیک $CD8^+$ ظاهر می‌شوند. این عوامل و ویروس را کنترل می‌کنند و به این ترتیب تا هفته ۱۲ ویرمی به میزان اندک اما قابل ردیابی می‌رسد.

۲- فاز مزمن: در این مرحله گره‌های لنفاوی و طحال محل تکثیر و تخریب سلول هستند. این مرحله دوره نهفتگی بالینی نیز نام دارد، زیرا علائم بالینی ندارد.

تعداد کمی از سلول‌های T خون آلوده به ویروس هستند ولی تخریب سلول‌های T عمدتاً در بافت‌های لنفاوی رخ می‌دهد. به تدریج تعداد سلول‌های $CD4^+$ کاهش می‌یابد. ۳- بیماری AIDS، فاز نهایی است که با تخریب دفاع میزبان و افزایش شدید ویروس‌ها در پلاسما و بیماری بالینی شدید و کشنده مشخص می‌شود.

بیمار با تب طولانی مدت (بیش از ۱ ماه) و خستگی و کاهش وزن و اسهال مراجعه می‌کند. سپس عفونت‌های فرصت‌طلب و نئوپلاسم‌های ثانویه یا بیماری عصبی ظاهر می‌شوند و در اینجا بیمار مبتلا به AIDS شده است.

وسعت ویرمی به صورت سطح HIV-RNA در خون اندازه‌گیری می‌شود و یک مارکر مفید از پیشرفت بیماری و درمان است.

در بیمار ممکن است بار ویروسی مدت‌ها ثابت بماند که این سطح، نقطه تنظیم ویروسی نام دارد و عامل پیش‌بینی وضعیت پیشرفت بیماری است.

CDC براساس تعداد سلول $CD4^+$ T بیماران را به سه دسته تقسیم کرده است:

۱- دارای بیش از $500/\mu L$ سلول

۲- دارای $499-200/\mu L$ سلول

۳- دارای کمتر از ۲۰۰ سلول در میکرولیتر

۳- الحاق سلول‌های آلوده و غیرآلوده باعث تشکیل سنی‌شیوم یا سلول غول‌آسا می‌شود. این سلول‌ها ظرف چند ساعت از بین می‌روند.

۴- نقایص کیفی در عملکرد سلول T مثل کاهش در تکثیر T، کاهش در پاسخ نوع T_H1 نسبت به نوع T_H2 ، نقایص در ارسال سیگنال داخل سلولی و از دست رفتن زیرگروه‌های خاطره‌ای سلول‌های یاریگر $CD4^+$ T

وجود عفونت مزمن یا عفونت نهفته ویژگی مهم عفونت HIV است. ژنوم الحاق شده به میزبان می‌تواند تا سال‌ها بدون بیان باقی بماند و حتی درمان ضد ویروسی هم توان از بین بردن آنها را ندارد. معمولاً ۵٪ سلول‌های $CD4^+$ T به طور نهفته آلوده هستند.

پاتوژنز عفونت HIV در سلول‌های ایمنی غیر از سلول T

۱- ماکروفاژها. در بافت‌های خاص مثل ریه و مغز ماکروفاژها درگیر هستند. ماکروفاژها به اثرات سایتوپاتیک و ویروس مقاوم هستند و معمولاً مخزن عفونت می‌مانند و محل تکثیر می‌باشند.

۲- سلول‌های دندریتیک، سلول‌های دندریتیک مخاطی و ویروس را به گره‌های لنفاوی منتقل می‌کنند. سلول‌های دندریتیک لنفاوی نیز مخزن و ویروس هستند.

۳- سلول‌های B، سلول‌های B نمی‌توانند توسط HIV آلوده شوند اما اختلالات دیگری را نشان می‌دهند.

به عنوان مثال فعال‌شدن خودبخودی سلول B و هیپرگاماگلوبولینمی به دلیل فقدان نقش کمکی سلول‌های T رخ می‌دهد.

پاتوژنز درگیری دستگاه اعصاب مرکزی

ماکروفاژها و میکروگلی‌های CNS انواع اصلی سلول در مغز هستند که درگیر می‌شوند. سویه‌های HIV در مغز فقط از نوع M-tropic هستند. نقص عصبی به طور غیرمستقیم ناشی از محصولات ویروسی و فاکتورهای محلولی است که توسط میکروگلی‌های آلوده تولید می‌شوند مثل IL-1 و TNF و IL-6. نکته مهم: نورون‌ها به طور مستقیم به ویروس آلوده نمی‌شوند.

شرح حال و سیر بالینی بیماری

۱- فاز حاد: ویروس از سطوح مخاطی وارد شده و عفونت حاد ایجاد می‌کند که با عفونت سلول‌های $CD4$ T (که $CCR5$ را

ویژگی‌های بالینی ایدز

۱ - عفونت‌های فرصت‌طلب

این عفونت‌ها عامل اصلی مرگ در بیماران ایدز هستند. (A) ۱۵ تا ۳۰٪ افراد مبتلا به پنومونی پنوموسیستیس می‌شوند.

(B) کاندیدیازیس شایع‌ترین عفونت قارچی در بیماران ایدز است و در حفره دهان و مری و واژن شایع‌تر است. کاندیدیازیس دهانی نشانه پیشرفت بیماری است.

(C) سیتومگالوویروس (CMV) معمولاً چشم و گوارش را درگیر می‌کند.

- کوریورتنیت در ۲۵٪ موارد دیده می‌شود.

- رتینیت CMV فقط در بیماران دارای $CD4^+$ T کمتر از ۵۰ رخ می‌دهد.

- عفونت گوارشی به صورت ازوفایت یا کولیت زخمی است.

(D) عفونت با مایکوباکتریوم‌های آتیبیک (عمدتاً مایکوباکتریوم آویوم-ایتتراسولر) در مراحل انتهایی بیماری رخ می‌دهد.

- عفونت سل در دنیا ۱/۳ علل مرگ را شامل می‌شود ولی در آمریکا نادر است. سل عمدتاً به صورت سل ریوی نهفته یا ریوی جدید است.

(E) کریپتوکوکوزیس در ۱۰٪ بیماران رخ می‌دهد. مننژیت تظاهر اصلی آن است.

(F) توکسوپلاسموزیس باعث انسفالیت می‌شود و عامل ۵۰٪ تمام ضایعات توده‌ای CNS است.

(G) ویروس JC یک پاپاویروس است که عامل مهم عفونت CNS در ایدز است و باعث لکوانسفالوپاتی چندکانونی پیشرونده می‌شود.

(H) عفونت هرپس سیمپلکس باعث زخم‌های جلدی و مخاطی دهان و مری و تناسلی و پینه می‌شود.

(I) اسهال مداوم ناشی از تک‌یاخته‌های روده‌ای یا باکتری‌ها است.

۲ - تومورها

برخی تومورها به عنوان تومورهای تعریف کننده ایدز هستند که شامل سارکوم کاپوسی، لنفوم سلول B، سرطان سرویکس زنان و سرطان مقعد در مردان هستند.

بسیاری از آنها ناشی از ویروس‌های DNA دار انکوژن

جدول ۱۵-۵. گروه‌های عفونت HIV در طبقه‌بندی CDC

گروه‌های بالینی	گروه‌های سلول T $CD4^+$		
	۱	۲	۳
	≤ 500	۴۹۹-۲۰۰	> 200
	cell/ μ L	cell/ μ L	cell/ μ L
A. بدون علامت: HIV حاد (اولیه) یا لنفادنوپاتی منتشر پایدار	A1	A2	A3
B. دارای علامت: نه در شرایط نه در شرایط A	B1	B2	B3
C. شرایط حاکی از AIDS: از جمله بیماری ساختاری، بیماری عصبی یا نئوپلاسم			

موارد خاص سیر بالینی

در حالت معمول اکثر بیماران پس از یک دوره ۷ تا ۱۰ ساله به ایدز دچار می‌شوند ولی استثناهایی وجود دارند که عبارتند از:

۱ - افراد با پیشرفت سریع. در این افراد فاز مزمن ۲ تا ۳ سال طول می‌کشد.

۲ - بیماری غیرپیشرونده طولانی مدت. یعنی این افراد بدون درمان ۱۰ سال یا بیشتر بدون علائم می‌مانند و تعداد سلول‌های $CD4^+$ ثابت دارند و معمولاً کمتر از ۵۰۰ نسخه RNA در هر mL خون دارند.

۳ - افراد کنترل کننده خاص که سطح ویروسی آنها غیرقابل ردیابی است (کمتر از ۵ تا ۷۵ نسخه RNA در هر mL).

نکته مهم: اکثر این حالات مربوط به وضعیت ایمنی میزبان هستند. ممکن است سطح بالایی از پاسخ سلول T $CD4^+$ و $CD8^+$ وجود داشته باشد.

وراثت آل‌های خاص HLA نیز با مقاومت به بیماری ارتباط دارد.

در انکوژن‌های Myc و Bcl6 همراهند که این جهش‌ها در هنگام تکثیر سلول‌های B و تنوع در ژن‌های ایمونوگلوبین سلول‌های B در مراکز زایا رخ داده‌اند.

لنفوم دیگر هوجکین است که ناشی از آلودگی با EBV می‌باشد. در این موارد سلول ریداشترینبرگ آلوده به ویروس EBV است.

نکته مهم: EBV می‌تواند باعث لکوپلاکی مویی دهان (برآمدگی سفید روی زبان) شود که ناشی از تکثیر سلول سنگفرشی مخاط دهان است.

نکته مهم: در بیماران ایدز، کارسینوم گردن رحم و سرطان مقعد شایعند که هر دو با عفونت پاپیلوماویروس انسانی ارتباط دارند.

۳- بیماری دستگاه اعصاب مرکزی

درگیری CNS در ایدز شایع است. ۹۰٪ بیماران شکلی از درگیری را دارند و ۴۰ تا ۶۰٪ موارد اختلال عصبی واضح دارند. اختلالات عصبی شامل مننژوانسفالیت ویروسی خودمحدود شونده یا مننژیت آسپتیک، میلوپاتی واکوتلر، نوروپاتی محیطی و انسفالوپاتی عصبی شناختی ناشی از HIV می‌باشند.

ریخت‌شناسی

تغییرات بافت‌ها در ایدز اختصاصی و تشخیصی نیستند.

در گره لنفاوی در مراحل اولیه هیپرپلازی شدید فولیکول‌های سلول‌های B را نشان می‌دهد و مناطق جبه‌ای (mantle) نازک شده‌اند و مراکز زایگر به مناطق بین فولیکولی گسترش یافته‌اند.

با پیشرفت بیماری، تکثیر سلول‌های B کاهش یافته و باعث الگوی درهم پیچیده گره لنفاوی می‌شود. لنفوسیت‌ها از بین می‌روند و شبکه سلول‌های دندریتیک تخلیه می‌شود و مراکز زایا هیالینه می‌شوند. در نتیجه، این گره‌های لنفاوی آتروفیک و سوخته هستند و ممکن است تعداد زیادی عوامل فرصت‌طلب در آنها وجود داشته باشند. در مراحل پیشرفته، طحال و تیموس هم تبدیل به جزایر مواد زاید و عاری از لنفوسیت می‌شوند.

نکته مهم: تنها ارگانی که در ایدز تغییرات ریخت‌شناسی اختصاصی دارد مغز می‌باشد.

درمان دارویی ضد رتروویروسی

داروهای جدید ضد رتروویروسی، ترانس‌کریپتاز معکوس یا پروتئاز یا اینتگرز ویروسی را هدف قرار می‌دهند. ترکیبی از سه

هستند مثل ویروس سارکوم کاپوسی، پاپیلوماویروس و EBV. زیرا این ویروس‌ها عفونت‌های نهفته ایجاد می‌کنند که در افراد سالم تحت کنترل است. اما در افراد دچار ایدز به دلیل ضعف ایمنی، عفونت از کنترل خارج شده و سلول‌های آلوده به ویروس دچار بدخیمی می‌شوند.

(A) سارکوم کاپوسی. یک تومور عروقی است که تا ۳۰٪ مردان را درگیر می‌کند. ضایعات آن با تکثیر سلول‌های دوکی شکل اندوتلیال و سلول‌های عضلانی صاف مشخص می‌شوند. ضایعات KS ارتشاحات سلول‌های التهابی مزمن نیز دارند.

KS ناشی از هرپس ویروس KS (KSHV) است که هرپس ویروس ۸ (HHV8) نیز نام دارد. این ویروس عفونت نهفته ایجاد می‌کند و چندین پروتئین تولید می‌کند که باعث مهار آپوپتوز می‌شوند. این پروتئین‌ها شامل تنظیم‌کننده چرخه سلولی سیکلین D و مهارکننده P53 هستند.

سلول‌های دوکی شکل تومور فاکتورهای التهابی و رگزا تولید می‌کنند که باعث تکثیر عروقی می‌شوند و باعث بقای سلول‌های دوکی می‌شوند.

نکته مهم: سارکوم کاپوزی در زمینه ایدز با سارکوم کاپوزی نوع تک‌گیر متفاوت است. چرا که تومور در زمینه ایدز معمولاً گسترده‌تر بوده و پوست و غشاهای مخاطی و گوارش و ریه‌ها و غدد لنفاوی را درگیر می‌کند و تهاجمی‌تر است.

(B) لنفوم. یکی دیگر از تومورهای تعریف‌کننده ایدز است. ۵٪ افراد مبتلا به ایدز با لنفوم مراجعه می‌کنند و ۵٪ نیز در طول سیر بالینی دچار لنفوم می‌شوند.

دو مکانیسم در بروز لنفوم دخیل است.

الف) از آنجا که ایمنی سلول T برای کنترل تکثیر سلول‌های B آلوده به ویروس KSHV و EBV لازم است، بنابراین از بین رفتن سلول‌های T باعث تکثیر سلول‌های B می‌شود که به ویژه به دلیل ویروس EBV است. این تومورها اغلب در مناطق خارج از گره لنفاوی ایجاد می‌شوند مثل CNS، کره چشم، روده و ریه‌ها.

- بیماران ایدزی مستعد لنفوم‌های نادری هستند که با افیوژن بدخیم همراهند مثل لنفوم افیوژن اولیه که در آن هر دو نوع ویروس EBV و KSHV وجود دارند.

ب) هیپرپلازی سلول B در مراکز زایگر

هیپرپلازی سلول‌های B با سطح بالای تکثیر و جهش‌ها همراه است که ممکن است باعث ایجاد تومور شود.

مثلاً لنفوم بورکیت و لنفوم سلول B بزرگ منتشر با جهش

۹۵٪ آمیلوئید متشکل از پروتئین‌های فیبریل و ۵٪ از گلیکوپروتئین‌ها است.

سه شکل اصلی آمیلوئید عبارتند از:

۱ - AL با زنجیره سبک متشکل از زنجیره سبک ایمونوگلوبین یا قطعاتی از انتهای آمینی زنجیره سبک است.

۲ - AA متشکل از پروتئین مشتق از پروتئولیز یک پروتئین بزرگ سرم به نام SAA (پروتئین آمیلوئید سرمی) که در کبد تولید می‌شود.

۳ - β آمیلوئید ($A\beta$) که بر اثر پروتئولیز گلیکوپروتئین غشایی بزرگتری به نام پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید ایجاد می‌شود. در آمیلوئیدوز تجمع‌های پروتئین دچار چین‌خوردگی غیرطبیعی توسط پروتئازوم تخریب نمی‌شوند و پروتئین‌های فیبریلی در خارج سلول به صورت فیبریل رسوب می‌کنند.

پروتئین‌های سازنده فیبریل‌ها به دو گروه تقسیم می‌شوند. ۱ - پروتئین‌های طبیعی که دارای تمایل ارثی به تجمع و تشکیل فیبریل هستند.

۲ - پروتئین‌های جهش یافته که مستعد بد پیچ خوردن و تجمع هستند.

انواع بیماری‌های بالینی در آمیلوئیدوز

آمیلوئید ممکن است محدود به یک عضو باشد مثل قلب یا سیستمیک باشد.

الگوی سیستمیک ممکن است اولیه باشد یعنی با تکثیر پلاسماسل همراه باشد و یا ثانویه باشد که عارضه‌ای از التهاب و تخریب مزمن است.

۱ - آمیلوئیدوز اولیه همراه با تکثیر پلاسماسل‌ها

آمیلوئیدوز در این گروه از نوع AL است. این نوع شایع‌ترین شکل آمیلوئیدوز است و ناشی از تکثیر کلونال پلاسماسل‌ها است که ایمونوگلوبین غیرطبیعی تولید می‌کنند.

AL در ۵ تا ۱۵٪ افراد مبتلا به مالتیل میلوم رخ می‌دهد. زنجیره‌های سبک آزاد و جفت نشده κ یا λ (که بنس جونز نام دارند) مستعد تجمع و رسوب هستند. زنجیره سبک λ با احتمال ۶ برابر بیشتر از κ رسوب می‌کند.

نکته مهم: اکثر افراد میلوم دچار آمیلوئیدوز نمی‌شوند و اکثر افراد مبتلا به آمیلوئیدوز AL هم دارای میلوم نیستند.

نکته مهم: در موارد بسیاری AL به صورت اولیه رسوب می‌کند. در این موارد زنجیره‌های سبک آزاد را می‌توان در خون و ادرار

دارو در یک بیمار علامتدار باعث کاهش تکثیر ویروسی به کمتر از آستانه شناسایی ۵۰ نسخه در میلی‌تر می‌شود.

وقتی که ویروس سرکوب شد، سلول‌های T به آرامی افزایش می‌یابند. درمان ضد رتروویروسی احتمال عفونت‌ها و همچنین انتقال از مادر آلوده به نوزاد را کاهش می‌دهد.

چند عارضه جدید بر اثر درمان ضد رتروویروس بروز می‌کند.

۱ - برخی موارد با وجود کاهش بار ویروسی و افزایش سلول‌های T دچار بدترشدن بالینی می‌شوند که این حالت **سندرم التهابی بازسازی ایمنی** نام دارد. این وضعیت ناشی از پاسخ تنظیم نشده میزبان به حجم بالای آنتی‌ژن‌های تولید شده توسط میکروب‌ها می‌باشد.

۲ - عوارض جانبی داروهای رتروویروسی شامل لیپوآتروفی و تجمع لیپیدها و افزایش لیپیدها و مقاومت به انسولین و نوروپاتی محیطی و بیماری کبدی و کلیوی و قلبی زودرس می‌باشند.

۳ - افزایش بیماری‌های غیروابسته به ایدز مثل سرطان و تشدید بیماری قلبی عروقی

نکته مهم: با وجود درمان ضد رتروویروس همچنان پیش‌آگهی بیماران ایدزی چندان مطلوب نیست. لذا مهم‌ترین استراتژی‌های مقابله با ایدز پیشگیری و سنجش سلامت عمومی هستند.

آمیلوئیدوز

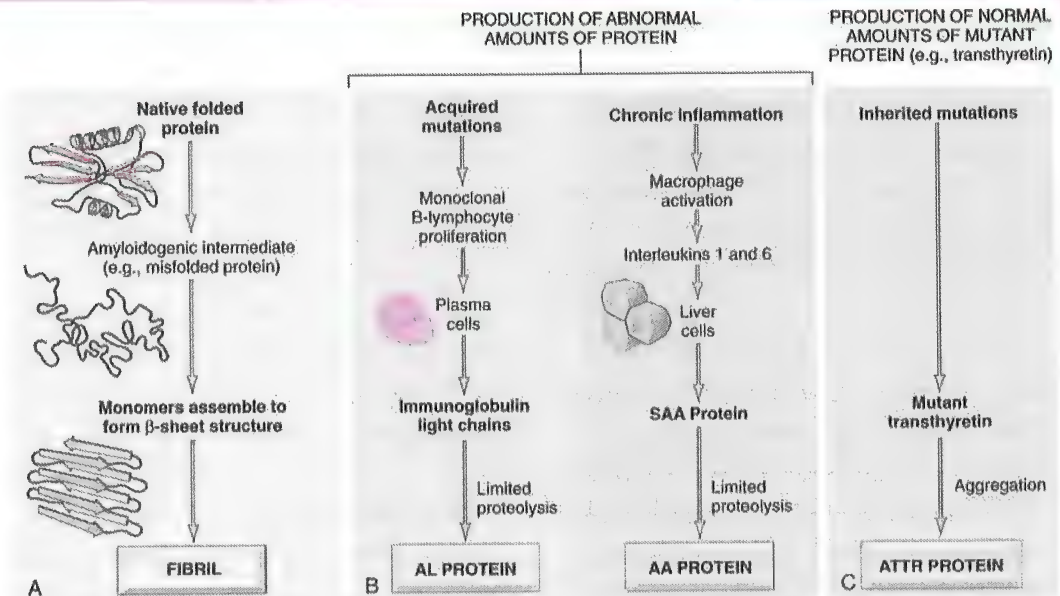
یک شرایط ناشی از اختلالات متعدد است که رسوبات خارج سلولی پروتئین‌های رشته‌ای مسئول تخریب بافتی و اختلال عملکردی هستند.

این رسوبات فیبریلی شامل پروتئین‌های رشته‌ای بدیج خورده‌ای هستند که به پروتئوگلیکان‌ها و گلیکوز‌آمینوگلیکان متصل می‌شوند و حاوی قندهای باردار هستند که به آنها ظاهری مشابه نشاسته را می‌دهد.

پاتوزن

حداقل ۳۰ نوع پروتئین مختلف می‌توانند تجمع یافته و رسوبات آمیلوئید تشکیل دهند.

این رسوبات از فیبریل‌های غیرمنشعب تشکیل شده‌اند که هر کدام از آنها از پلی‌پپتیدهای درهم بافته در یک شکل فضایی صفحه‌ای چین خورده به شکل β تشکیل شده‌اند.



شکل ۱۴-۵. پاتوژن آمیلوئیدوز. (A) مکانیسم کلی تشکیل فیبریل‌های آمیلوئیدی. (B) تشکیل آمیلوئیداز تولید بیش از حد پروتئین‌هایی که مستعد بد بیج‌خوردگی هستند. (C) تشکیل آمیلوئیداز پروتئین جهش یافته.

۳- آمیلوئیدوز خانوادگی ارثی

(A) شایع‌ترین وضعیت خانوادگی، بیماری تب خانوادگی مدیریت‌ناپذیر (FMF) است که اتوزوم مغلوب بوده و در نژادهای خاص شایع است.

در این بیماری تولید بیش از حد اینترلوکین ۱ باعث خودالتهابی می‌گردد و با حملات تب و التهاب سطوح سرزوی مثل پلوریت و پریتونیت و سینوویت ظاهر می‌گردد. ژن FMF پروتئین **پیرین** را کد می‌کند که باعث فروکش پاسخ التهابی نوتروفیل‌ها می‌گردد. در این بیماری آمیلوئید از نوع AA است. (B) گروه دیگر بیماری‌های فامیلی به صورت اتوزوم غالب هستند و ناشی از رسوب فیبریل‌های ترانس‌تیرتین جهش یافته (TTR) می‌باشند. TTR ناقل هورمون تیروکسین است. در برخی خانواده‌ها این رسوبات عمدتاً در اعصاب محیطی به صورت پلی‌نوروپاتی آمیلوئید فامیلی دیده می‌شوند، در حالی که در خانواده‌های دیگر به صورت رسوبات قلبی هستند و باعث کاردیومیوپاتی می‌شوند.

۴- آمیلوئیدوز ناشی از دیالیز

بیماران تحت دیالیز طولانی دچار رسوبات ناشی از β_2

یافت و تعداد پلاسماسل‌ها هم در مغز استخوان افزایش دارد.

۲- آمیلوئیدوز سیستمیک واکنشی

در اینجا رسوبات از پروتئین AA تشکیل شده‌اند و ثانویه به وضعیت التهابی رخ می‌دهند که عبارتند از: (A) در گذشته بیماری‌های اصلی سل و استئومیلیت مزمن بودند.

(B) امروزه شایع‌ترین علل آمیلوئیدوز واکنشی آرتریت روماتوئید و اسپوندیلیت انکیلوزان و بیماری التهابی روده است. **نکته مهم:** شایع‌ترین بیماری مرتبط آرتریت روماتوئید است و در ۳٪ بیماران آمیلوئیدوز رخ می‌دهد. (C) معنادار هروئین به دلیل ابتلا به عفونت‌های جلدی دچار آمیلوئیدوز می‌شوند.

(D) سرطان‌های خاص که شایع‌ترین آنها کارسینوم سلول کلیه و لنفوم هوچکین هستند.

نکته مهم: در آمیلوئیدوز AA، تولید AA در سلول کبدی توسط اینترلوکین ۱ و ۶ تحریک می‌شود و سطح SAA بالا می‌رود.

ریفت‌شناسی

در صورت رسوب مقادیر زیاد آمیلوئید عضو مبتلا بزرگ و خاکستری شده و دارای قوام سفت و مومی می‌شود. در بررسی میکروسکوپی رسوبات همیشه خارج سلولی است و اغلب در نواحی مجاور غشاء پایه شروع می‌شود. آمیلوئید رسوب یافته سلول‌ها را تخریب می‌کند. در آمیلوئیدوز پلاسما سلی، رسوبات اطراف عروقی و داخل عروقی شایع است. آمیلوئیدوز در میکروسکوپ نوری به صورت ماده خارج سلولی بی‌شکل و هیالین و صورتی رنگ است. برای افتراق آمیلوئید از موادی مثل کلاژن و فیبرین از رنگ‌آمیزی اختصاصی استفاده می‌شود. شایع‌ترین رنگ قرمز کنگو است (Congo Red) است که آمیلوئید در آن به رنگ صورتی یا قرمز در بافت دیده می‌شود و در زیر نور پلاریزه به صورت انکسار مضاعف سبز واضح می‌باشد که این واکنش در تمام انواع آمیلوئید مشابه است. در میکروسکوپ الکترونی فیبریل‌های نازک، نامنظم و بی‌شکل دیده می‌شوند.

درگیری اعضا در آمیلوئیدوز

۱ - کلیه. شایع‌ترین و شدیدترین درگیری را دارد. کلیه ممکن است طبیعی باشد یا چروکیده باشد که ناشی از انسداد عروقی است. آمیلوئید عمدتاً در گlomerول رسوب می‌کند ولی بافت اطراف توبولی و آرتریول‌ها نیز درگیر می‌شوند. رسوب گlomerول در ابتدا باعث ضخیم‌شدن ظریف ماتریکس مزانژیوم می‌شود و بعد پهن شدن ناهموار غشاء پایه مویرگ‌ها رخ می‌دهد. سپس رسوبات در مزانژیوم و در طول غشاء پایه باعث باریک‌شدن مویرگ و درهم ریختن کلافه گlomerول می‌شود. در انتها لومن مویرگ مسدود شده و تبدیل به توده‌های پیوسته مواد آمیلوئید می‌شود.

۲ - طحال. طحال ممکن است در ظاهر طبیعی باشد و یا دچار بزرگی شدید شود (تا ۸۰۰ گرم). درگیری طحال ۲ الگوی متفاوت دارد:

A) طحال Sago که رسوبات محدود به فولیکول‌های طحال است و گرانول‌های کوچک شبیه نشاسته دیده می‌شود.
B) طحال lardaceous که آمیلوئید در دیواره سینوس طحال و بافت همبندی پالپ قرمز رسوب می‌کند. در این نوع رسوبات نمای نقشه مانند در طحال ایجاد می‌کنند.

۳ - کبد. ممکن است درگیری خفیف باشد و یا باعث بزرگی شدید کبد شود. آمیلوئید ابتدا در فضای دیس رسوب می‌کند و

میکروگلوبولین می‌شوند. این پروتئین در بیماران نارسایی کلیه بالاست.

علائم آن به صورت آتریت مفصل شانه‌ای - بازویی، سندرم تونل کارپال مچ دست و تنوسینوویت فلکسور انگشتان دست است.

۵ - آمیلوئیدوز موضعی

رسوبات آمیلوئید محدود به یک بافت یا عضو است. رسوبات ندولار ممکن است ماکروسکوپی یا میکروسکوپی باشند. این رسوبات عمدتاً در ریه، حنجره، پوست، زبان، مژانه و اطراف چشم رسوب می‌کنند. اغلب ارتشاح لنفوسیت و پلاسما سسل هم وجود دارد. در برخی موارد نوع آمیلوئید AL است.

۶ - آمیلوئیدوز اندوکراین

در تومورهای خاص اندوکراین تولید می‌شوند که عبارتند از: کارسینوم مدولاری تیروئید، تومورهای جزایر پانکراس، فنوکروموسیتوم و کارسینوم تمایز نیافته معده و البته در دیابت نوع ۲ هم دیده می‌شوند.

در این موارد پروتئین رسوبی ممکن است مشتق از پلی‌پپتیدها (کارسینوم مدولاری) یا پروتئین‌ها (پلی‌پپتید آمیلوئید جزیره لانگرهانس) باشد.

۷ - آمیلوئیدوز پیری

به رسوب منتشر آمیلوئید در افراد دهه هفت و هشت زندگی اطلاق می‌گردد.

درگیری اصلی در قلب است و آمیلوئیدوز قلبی پیری نیز نام دارد. این بیماران دچار کاردیومیوپاتی محدود کننده و آریتمی می‌شوند.

در این بیماری آمیلوئید مشتق از TTR طبیعی است.

الگوی درگیری بافتی

۱ - در آمیلوئیدوز AA عمدتاً کلیه‌ها، کبد، طحال و آدرنال و گره لنفی و تیروئید درگیر می‌شوند.

۲ - در AL اغلب قلب و گوارش و مجاری تنفسی و اعصاب محیطی و پوست و زبان درگیر می‌شود.

۳ - در تب مدیترانه‌ای خانوادگی عمدتاً کلیه‌ها، عروق خونی و طحال و مجاری تنفسی و ندرتاً کبد درگیر می‌شود.

جدول ۱۶-۵. طبقه‌بندی آمیلوئیدوز

گروه بالینی آسیب‌شناختی	بیماری‌های مرتبط	پروتئین فیبریل اصلی	پروتئین پیش‌ساز مرتبط از نظر شیمیایی
آمیلوئیدوز سیستمیک (منتشر)			
پرولیفراسیون‌های پلاسما سل همراه با آمیلوئیدوز (آمیلوئیدوز اولیه)	مالتیل — یلوم و پرولیفراسیون‌های دیگر منوکلونال پلاسما سل	AL	زنجیره‌های سبک ایمنوگلوبولین عمدتاً نوع λ
آمیلوئیدوز سیستمیک واکنشی (آمیلوئیدوز ثانویه)	شرایط التهابی مزمن	AA	SAA
آمیلوئیدوز وابسته به همودیلیز	نارسایی کلیوی مزمن	$A\beta_{2m}$	β_2 میکروگلوبولین
آمیلوئیدوز ارثی			
تب مدیترانه‌ای فامیلی		AA	SAA
نوروپاتی‌های آمیلوئیدوتیک خانوادگی (انواع مختلف)		ATTR	ترنس‌تیرتین
آمیلوئیدوز پیری سیستمیک		ATTR	ترنس‌تیرتین
آمیلوئیدوز موضعی			
پیری مغز	بیماری آلزایمر	$A\beta$	APP
اندوکراین	دیابت نوع ۲		
کارسینوم مدولاری تیروئید		A cal	کلسی‌تونین
جزایر لانگرهانس		AIAPP	پپتید آمیلوئید جزایر لانگرهانس
آمیلوئیدوز دهلیزی جداگانه		AANF	فاکتور ناتریورتیک دهلیزی

می‌کند.

۸ - **آمیلوئیدوز اعصاب محیطی و اتونوم در** نوروپاتی‌های آمیلوئیدوتیک خانوادگی رخ می‌دهد.

علائم بالینی

آمیلوئیدوز ممکن است تغییر خاصی ایجاد نکند و یا تظاهرات بالینی خفیف و یا جدی و حتی مرگ ایجاد کند که این مسأله به وسعت رسوبات و مناطق درگیر دارد.

تظاهرات عمومی غیراختصاصی به صورت ضعف و کاهش وزن و سبکی سر و غش هستند و سپس درگیری‌های اختصاصی در کلیه و قلب و گوارش بارز می‌شوند.

۱ - درگیری کلیوی که باعث پروتئینوری و سندرم نفروتیک و نارسایی کلیوی و اورمی می‌شود.

۲ - درگیری قلبی باعث نارسایی احتقانی قلب می‌شود ولی شدیدترین عارضه آن اختلال هدایتی و آریتمی است که ممکن

بعد در پارانشیم و سینوزوئیدها رسوب می‌کند. سپس آتروفی هپاتوسیت‌ها و درگیری عروق و رسوبات سلول‌های کوپفر رخ می‌دهند. معمولاً عملکرد کبد دچار اختلال نمی‌شود.

۴ - **قلب**. در هر شکل از آمیلوئیدوز سیستمیک و پیری درگیر می‌شود. قلب بزرگ و سفت می‌شود. رسوبات آمیلوئید در ناحیه زیر اندوکاردی و درون میوکارد آغاز می‌شود. سپس باعث آتروفی فشاری میوکارد می‌گردد. رسوبات زیر اندوکاردی باعث تخریب سیستم هدایتی قلب و ناهنجاری در ECG قلب می‌شوند.

۵ - **زبان**. رسوبات آمیلوئید در زبان باعث ماکروگلوپیا (بزرگی زبان) می‌شود که **آمیلوئید تشکیل دهنده تومور در زبان** نام دارد.

۶ - **مجاری تنفسی** به صورت کانونی یا منتشر از حنجره تا برونشیول‌های انتهایی را درگیر می‌کند.

۷ - در **مغز** بیماران دچار آلزایمر به صورت پلاک رسوب

به AL الکتروفورز پروتئین ادرار و سرم انجام می‌شود. در بیوپسی مغز استخوان جمعیت منوکلونال پلاسماسل‌ها دیده می‌شود. سینتی‌گرافی با جزء آمیلوئید سرمی (SAP) نشاندار با مواد رادیواکتیو یک تست سریع و اختصاصی است که برای تشخیص بکار می‌رود و همچنین محدودهٔ وسعت آمیلوئیدوز را نشان می‌دهد و برای پیگیری بیماران نیز استفاده می‌شود.

نکته: اسپکتروسکوپی توده‌ای روش مفیدی برای شناسایی اجزای آمیلوئید است و بر روی بلوک پارافینی نیز قابل انجام است. این روش برای طبقه‌بندی انواع آمیلوئید بکار می‌رود.

پیش‌آگهی و درمان

پیش‌آگهی در آمیلوئیدوز منتشر ضعیف است و بیماران دچار AL بقای ۲ ساله دارند. افراد دچار میلوما پیش‌آگهی بدتری دارند. آمیلوئیدوز واکنشی سیستمیک پیش‌آگهی بهتری دارد. استراتژی درمان‌های جدید در آمیلوئیدوز عمدتاً بر اصلاح پیچ‌خوردگی پروتئین‌ها و مهار تشکیل فیبریل‌ها متمرکز است.

است کشنده باشد. کاردیومیوپاتی محدود کننده و همچنین پریکاردیت مزمن فشارنده هم ممکن است ایجاد شوند.

۳- آمیلوئیدوز زبان باعث بزرگی و عدم انعطاف زبان شده و صحبت کردن و بلعیدن را دشوار می‌کند.

۴- درگیری معده و روده باعث سوءجذب و اسهال و اختلال هضم می‌گردد.

۵- آمیلوئیدوز عروقی باعث شکنندگی عروقی و خونریزی می‌شود که ممکن است به صورت خودبخودی یا به دنبال تروما بروز کند. گاهی اوقات آمیلوئید AL به فاکتور انعقادی X متصل و آن را غیرفعال می‌کند و در نتیجه باعث خونریزی کشنده می‌شود.

تشخیص

تشخیص با مشاهدهٔ رسوبات در بافت است. شایع‌ترین محل بیوپسی، کلیه است. البته در بیماران آمیلوئیدوز سیستمیک از مقعد یا لته بیوپسی می‌شود. بررسی آسیب‌پذیری شکمی با رنگ قرمز کنگو نیز برای تشخیص مفید است. در موارد مشکوک

نئوپلاسم‌ها برای رشد و تغذیه و خونرسانی به میزبان وابسته هستند.

تومورهای خوش‌فیم

از نظر میکروسکوپی و ظاهری بی‌خطر به نظر می‌رسند و محدود و موضعی باقی می‌مانند و قابل برداشت با جراحی هستند.

تومورهای بدفیم

تومور می‌تواند به ساختمان‌های مجاور حمله کرده و آنها را تخریب کند یا به مکان دوردست گسترش یابد (متاستاز). تومورهای بدخیم در مجموع کانسر نامیده می‌شوند. همه تومورها چه خوش‌خیم و چه بدخیم دو جزء اصلی دارند:

- ۱ - پارانشیم که از سلول‌های تغییر شکل یافته و نئوپلاستیک تشکیل شده است و رفتار بیولوژیک تومور را تعیین می‌کند.
- ۲ - استرومای حمایت‌کننده که مشتق از میزبان بوده و حاوی بافت همبند و رگ خونی و سلول‌های التهابی میزبان است.

استروما در رشد نئوپلاسم اهمیت حیاتی دارد.

نام‌گذاری تومورهای خوش‌فیم

تومورهای خوش‌خیم با اضافه کردن پسوند oma (اوما) به آخر نام سلول که از آن مشتق شده‌اند نام‌گذاری می‌شوند. مثلاً

سرطان دومین علت مرگ و میر در آمریکا پس از بیماری‌های قلبی عروقی است. فهم پاتوژنز سرطان‌ها نقش اساسی در پیشگیری و درمان آنها دارد.

خصوصیات بنیادین سرطان‌ها عبارتند از:

۱ - سرطان اختلال ژنتیکی به علت جهش DNA است. جهش ناشی از مواجهه با عامل جهش‌زایا است یا اینکه خودبخود به عنوان بخشی از پیری رخ می‌دهد و یا اینکه ناشی از تغییرات اپی‌ژنتیک مثل متیلاسیون DNA و تغییرات اصلاح هیستون‌هاست.

۲ - تغییرات ژنتیکی ارثی هستند و از سلول اصلی به سلول‌های دختری منتقل می‌شوند و سلول‌های باقیمانده همواره در معرض انتخاب داروینی هستند، یعنی بقای سازگارترین سلول حفظ می‌شود. در واقع جهش‌هایی که باعث رشد و بقای بیشتر سلول‌ها شوند، باعث انتخاب گروهی از سلول‌ها و تکثیر کلونال آنها می‌شوند. مرحله بعد پیشرفت تومور (progression) است که در آن سرطان‌هایی با زیرمجموعه‌های ژنتیکی مشخص و تهاجم بیشتر تکامل می‌یابند.

۳ - جهش‌ها و تغییرات اپی‌ژنتیک به سلول‌های سرطانی ویژگی‌هایی می‌دهند که شاه‌علامت‌های سرطان نام دارند.

نامگذاری نئوپلاسم‌ها

نئوپلازی به معنای رشد جدید است و سلول‌های نئوپلاستیک سلول‌های تغییر شکل یافته‌ای هستند که بدون توجه به اثرات تنظیمی، به تکثیر و رشد ادامه می‌دهند. در واقع سلول‌های نئوپلاستیک خودمختار هستند (autonomy).

- تراتوم یک نوع خاص تومور مختلط است که دارای سلول‌های نابالغ یا بالغ یا بافت‌هایی است که از بیش از یک لایه سلول زایا منشأ گرفته‌اند.

تراتوم‌ها از سلول توتی‌پوینت منشأ می‌گیرند مثلاً سلول‌های زایای تخمدان و بیضه و این سلول‌ها قابلیت تمایز به همه بافت‌های بالغ را دارند. بنابراین تراتوم می‌تواند حاوی استخوان، غضروف اپی‌تلیوم، عضله و چربی باشد.

نکات مهم

۱ - **هامارتوم:** یک توده سازمان نیافته از بافت موجود در یک اندام مثل کبد یا ریه است. امروزه از آنجا که هامارتوم‌ها دارای انحرافات کروموزومی هستند نئوپلاسم در نظر گرفته می‌شوند بنابراین هامارتوم توده ناهنجار از سلول‌های بومی یک ارگان در همان ارگان است.

۲ - **کوربستوم** یک ناهنجاری مادرزادی بقایای سلول‌های نابجا است. مثل یک ندول بافت پانکراس در مخاط معده یا دئودنوم یا روده کوچک.

بنابراین کوربستوم یک بافت سالم و بالغ در ناحیه‌ای غیر از مکان اصلی است. کوربستوم‌ها اهمیت بالینی کمی دارند.

افتراق تومورهای خوش‌خیم و بدخیم

به طور کلی سه ویژگی اصلی برای افتراق بکار می‌رود.

۱ - تمایز و آناپلازی

۲ - تهاجم موضعی

۳ - متاستاز

نکته مهم: رشد سریع در بدخیمی‌ها شایع است ولی برخی تومورهای بدخیم رشد آرامی دارند. بنابراین سرعت و میزان رشد قابل اعتماد نیست. استرومای تومور هم برای تشخیص بدخیمی کمک کننده نیست.

تمایز و آناپلازی

تمایز یعنی میزان شباهت نئوپلاسم به سلول‌های پارانشیمی منشأ آن از نظر ریخت‌شناسی و عملکردی. فقدان تمایز آناپلازی نام دارد که یک نشانه قابل اعتماد بدخیمی است. در تومورهای خوش‌خیم تمایز زیاد وجود دارد و اشکال میتوزی نادر هستند.

نئوپلاسم‌های بدخیم درجات مختلف تمایز را نشان می‌دهند. در تومورهای خوب تمایز یافته تغییرات ریخت‌شناسی کم است و هر چند تغییرات ریخت‌شناسی بیشتر باشد تومور

تومور خوش‌خیم بافت فیبرو، فیبروما و تومور غضروفی خوش‌خیم کندروم نام دارد.

تومورهای اپی‌تلیوم خوش‌خیم اگر ساختار غده مانند بسازند و یا اینکه از منشأ غدد باشند **آدنوم** نام دارند مثل آدنوم کلیوی. **پاپیلوم:** نئوپلاسم‌های خوش‌خیم هستند که تولید زواید انگشتی شکل میکروسکوپی یا ماکروسکوپی کنند.

پولیپ: توده روی سطح مخاطی است که با چشم غیرمسلح قابل رؤیت است.

نکته: برخی پولیپ‌ها ممکن است التهابی بوده و نئوپلاستیک نباشند مثل پولیپ بینی، البته برخی پولیپ‌ها نیز بدخیم هستند.

نام‌گذاری تومورهای بدخیم

۱ - سارکوم به معنای نئوپلاسم‌های بدخیم از منشأ مزانشیم تویر هستند. نامگذاری سارکوم‌ها براساس نوع سلول تشکیل دهنده است، مثلاً نئوپلاسم بدخیم بافت چربی لیپوسارکوم نام دارد.

۲ - تومورهای بدخیم از منشأ خون لوسمی یا لنفوم هستند.

۳ - نئوپلاسم‌های بدخیم از سلول‌های اپی‌تلیال از هر کدام سه لایه سلولی زایا کارسینوم نام دارند. کارسینوم ممکن است از منشأ اکتودرم باشد مثل پوست، یا از منشأ اندودرم مثل کارسینوم روده و یا از منشأ مزودرم مثل کارسینوم کلیوی باشد.

البته مزودرم می‌توانند منشأ سارکوم و تومورهای خونی لنفاوی هم باشد.

۴ - کارسینوم‌های با منشأ غددی آدنوکارسینوم و کارسینوم با منشأ بافت سنگفرشی، کارسینوم سلول سنگفرشی نام دارند.

۵ - اگر تومور تمایز نیافته یا تمایز کم داشته باشد کارسینوم با تمایز کم یا بدون تمایز (undifferentiated) نام دارد.

تومورهای مفلط

گاهی اوقات سلول‌های توموری دچار تمایز در مسیرهای متعدد هستند که تومور مختلط (mixed) نام دارد. این تومورها هم مونوکلونال هستند ولی سلول پیش‌ساز آنها تمایز به بیش از یک رده دارند.

- بهترین مثال تومور مختلط غده بزاقی است که دارای اجزاء اپی‌تلیوم و استرومای فیبرو میگزوئید و بافت غضروف و استخوان است. این تومور پلئومورفیک آدنوم نیز نام دارد.

- تومور مختلط دیگر فیبرآدنوم پستان است که دارای عناصر غددی (آدنوم) و بافت فیبروز (فیبروم) است. البته در اینجا فقط جزء فیبروز نئوپلاستیک است.

جدول ۱-۶. نام‌گذاری تومورها

بافت منشأ	خوش خیم	بدخیم
متشکل از یک نوع سلول پارانشیمی		
بافت همبند و مشتقات آن	فیبروم	فیبروسارکوم
	لیپوم	لیپوسارکوم
	کندروم	کندروسارکوم
	استئوم	سارکوم استئوژنیک
بافت‌های اندوتلیومی و بافت‌های مرتبط		
رگ‌های خونی	همانژیوم	آنژیوسارکوم
رگ‌های لنفاوی	لنفانژیوم	لنفانژیوسارکوم
مزوتلیوم		مزوتلیوم
پوشش‌های مغزی	مننژیوم	مننژیوم مهاجم
سلول‌های خونی و سلول‌های مرتبط		
سلول‌های هماتوپیتیک		لوسمی
بافت لنفوئید		لنفوم
عضله		
صاف	لیومیوم	لیومیوسارکوم
مخطط	رابدومیوم	رابدومیوسارکوم
پوست (skin)		
سنگفرشی مطبق	پاپیلوم سلول سنگفرشی	کارسینوم سلول سنگفرشی یا اپی‌درموئید
سلول‌های بازال پوست یا ضامیم		کارسینوم سلول بازال
تومورهای ملانوسیت	خال	ملانوم بدخیم
پوشش اپی‌تلیومی غدد یا مجاری	آدنوم	آدنوکارسینوم
	پاپیلوم	کارسینوم پاپیلاری
	سیست آدنوم	سیست آدنوکارسینوم
ریه	آدنوم برونشی	کارسینوم برونکوژنیک
کلیه	آدنوم توبولی کلیوی	کارسینوم سلول کلیوی
کبد	آدنوم سلول کبدی	کارسینوم هپاتوسلولار
مثانه	پاپیلوم اوروتلیال	کارسینوم اوروتلیال
جفت	مول هیداتی فورم	کوریکارسینوم
بیضه		سمینوم
		کارسینوم امبریونال
انواع مشتق از بیش از یک نوع سلول نئوپلاستیک (تومورهای مختلط)، که معمولاً از یک لایه سلول زایا مشتق می‌شوند.		
غدد بزاقی	آدنوم پلئومورفیک (تومور مختلط)	تومور مختلط بدخیم از منشأ غدد بزاقی
	از منشأ غدد بزاقی	
کلیه ابتدایی		تومور ویلمز
تومور متشکل از بیش از یک نوع سلول نئوپلاستیک که از بیش از یک لایه سلول زایا مشتق شده است - تراتوژنی		
سلول‌های توتی پوتنت	تراتوم بالغ، کیست درموئید	تراتوم نابالغ، تراتوکارسینوم
در گنادها یا بقایای رویانی		

آرایش ساختاری آنها مشخص می‌گردد.

سلول‌های دیسپلاستیک دارای ویژگی‌های زیر هستند:

- ۱ - پلئومورفیسم زیاد
- ۲ - هسته‌های غیرطبیعی بزرگ و پررنگ (هیپرکروماتیک)
- ۳ - میتوز فراوان و در مکان‌های غیرمعمول
- ۴ - بی‌نظمی ساختاری قابل توجه

مثلاً در اپی‌تلیوم سنگفرشی مطبق، میتوز در سراسر اپیدرم دیده می‌شود و بلوغ طبیعی مختل شده و سلول‌های تیره شبیه لایه بازال در سراسر اپیدرم دیده می‌شوند.

نکته مهم: در صورتی که تغییرات دیسپلاستیک تمام ضخامت اپی‌تلیوم را دربر گیرد **کارسینوم درجا (in situ)** نام دارد که مرحله پیش‌تهاجمی کانسر است.

نکته مهم: لغت دیسپلازی معادل کانسر نیست، چرا که دیسپلازی خفیف تا متوسط گاهی اوقات پسرفت می‌کند. البته دیسپلازی افزایش خطر ابتلا به کانسر را بیان می‌کند و معمولاً در مجاورت تومورهای بدخیم، دیسپلازی دیده می‌شود.

۲ - تعاریف موضعی

رشد تومورهای خوش‌خیم به صورت گسترش موضعی در محل اولیه است ولی رشد تومورهای بدخیم با نفوذ و تخریب و تهاجم به بافت‌های اطراف همراه است.

بافت فیبروز معمولاً تومورهای خوش‌خیم را احاطه می‌کند که کپسول نام دارد و متشکل از فیبروبلاست‌ها و ماتریکس خارج سلولی است. فیبروبلاست‌ها بر اثر آسیب هیپوکسیک ناشی از رشد تومور فعال می‌شوند. کپسول دار شدن باعث ایجاد یک محدوده بافتی می‌شود که برداشتن جراحی تومور را آسان می‌کند.

نکته مهم: همه تومورهای خوش‌خیم کپسول ندارند مثلاً لیومیوم رحم کپسول ندارد ولی حدود مشخص دارد.

نکته مهم: برخی تومورهای خوش‌خیم نه حدود مشخص دارند و نه کپسول دارند مثل همانژیوم‌ها (تومورهای عروقی خوش‌خیم).

نکته مهم: بنابراین کپسول‌سازی یک قانون کلی تومورهای خوش‌خیم است ولی فقدان کپسول دلالت بر بدخیمی ندارد.

- وجود تهاجم یک ویژگی قابل اعتماد برای افتراق تومورهای بدخیم از خوش‌خیم است.

- سرطان‌ها کپسول ندارند و در بررسی معمولاً زواید ریزی نشان می‌دهند که به حاشیه اطراف نفوذ کرده و باعث ارتشاح

تمایز کمتری دارد. در برخی تومورها استرومای فراوان و متراکم وجود دارد که قوام تومور را سخت می‌کند (دسموپلازی) به این تومورها تومور زره مانند (scirrhous) گویند.

لغت آناپلازی به معنای بازگشت به عقب بوده و به معنای تمایز مجدد یا از دست رفتن تمایز ساختاری و عملکردی سلول‌های طبیعی می‌باشد.

به تومورهایی که سلول‌های تمایز نیافته دارند آناپلاستیک گفته می‌شود.

ویژگی‌های سلول‌های آناپلاستیک عبارتند از:

- ۱ - **پلئومورفیسم** (تفاوت در اندازه و شکل)
- ۲ - **اشکال غیرطبیعی هسته** متشکل از هیپرکروماتیسم شدید و تنوع در اندازه و شکل هسته، هستک‌های متعدد یا منفرد برجسته، بزرگی هسته‌ها و افزایش نسبت هسته به سیتوپلاسم.

۳ - **سلول‌های غول‌آسای توموری** که دارای یک یا چندین هسته هستند.

۴ - **میتوز آتیپیک** شامل میتوزهای سه قطبی و چهار قطبی

۵ - **فقدان قطبیت** در ساختار قرارگیری سلول‌ها نسبت به یکدیگر و رشد سلول‌ها به صورت صفحات سلولی

نکته مهم: معمولاً سلول‌های توموری خوش‌خیم و سلول‌های بدخیم خوب تمایز یافته قابلیت‌های عملکردی را حفظ می‌کنند ولی انواع آناپلاستیک فعالیت عملکردی ناچیزی دارند. مثال‌های آن عبارتند از:

۱ - تومورهای اندوکراین خوش‌خیم و بدخیم خوب تمایز یافته هورمون آزاد می‌کنند.

۲ - کانسره‌های سنگفرشی خوب تمایز کراتین تولید می‌کنند.

۳ - کارسینوم کبدی خوب تمایز یافته صفرا ترشح می‌کند.

پدیده پارانئوپلاستیک:

یعنی گاهی اوقات تومورها عملکردهای جدید و غیرقابل پیش‌بینی پیدا می‌کنند. مثلاً تومورهای غیراندوکراین ممکن است هورمون آکتوپیک تولید کنند. به عنوان مثال کارسینوم ریه تولید هورمون ACTH و پپتید شبه PTH و انسولین و گلوکاگون می‌کند.

دیسپلازی

به معنای تکثیر بی‌نظم و ترتیب می‌باشد. اپی‌تلیوم دیسپلاستیک با از دست رفتن یک شکل سلول‌ها و فقدان

نکته مهم: گاهی اوقات سلول‌های توموری از گره‌های لنفاوی مجاور رد شده و در گره‌های بعدی به دام می‌افتند که این حالت **متاستاز جهشی** نام دارد (skip).

نکته مهم: بزرگی گره‌های لنفاوی نزدیک یک سرطان، همیشه نشانه درگیری متاستاز نیست، بلکه گاهی محصولات نکروتیک تومور و آنتی‌ژن‌های تومور باعث واکنش ایمنی در غدد لنفاوی می‌شوند، مثل هیپرپلازی فولیکول‌های لنفاوی (لنفادنیت) و تکثیر ماکروفاژها در سینوس زیر کپسولی (هیستئوسیتوز سینوسی).

۳ - گسترش از راه خون که عمدتاً در سارکوما انجام می‌شود ولی کارسینوم‌ها هم از این روش استفاده می‌کنند. تهاجم به ورید شایع‌تر از شریان است. سلول‌های توموری در وریدها در اولین بستر مویرگی به دام می‌افتند. از آنجا که تخلیه وریدهای پورت به کبد و تخلیه وریدهای اجوف به سمت ریه‌ها صورت می‌گیرد بنابراین کبد و ریه شایع‌ترین محل متاستاز خونی هستند.

تومورهای نزدیک ستون مهره‌ها از طریق شبکه کنار مهره‌ها ایجاد آمبولی می‌کنند که این مسیر در متاستازهای تومور تیروئید و پروستات به مهره‌ها نقش دارند.

نکات مهم:

۱ - کارسینوم سلول کلیوی به ورید کلیوی تهاجم کرده و مثل مار تا ورید اجوف تحتانی و حتی قلب راست می‌رسد.

۲ - کارسینوم سلول کبدی به شاخه‌های ورید پورت و ورید کبدی تهاجم می‌کند.

۳ - کارسینوم پروستات ترجیحاً به استخوان انتشار پیدا می‌کند.

۴ - کارسینوم‌های ریه عمدتاً به غدد آدرنال و مغز متاستاز می‌دهند.

۵ - نوروبلاستوم به کبد و استخوان انتشار می‌یابد.

۶ - عضلات اسکلتی محل نادری برای جایگزینی متاستاز هستند.

اپیدمیولوژی سرطان‌ها

بروز سرطان

- شایع‌ترین سرطان‌ها در مردان پروستات و ریه هستند. شایع‌ترین سرطان‌ها در زنان پستان و ریه هستند.

- شایع‌ترین علل مرگ ناشی از سرطان در هر دو جنس سرطان ریه است.

تومور می‌شوند. به همین دلیل برای برداشتن جراحی تومور باید منطقه‌ای از بافت‌های سالم اطراف را برداشت که مارژین پاک نام دارد (حاشیه تمیز).

۳ - متاستاز

انتشار تومور در مناطقی بدون پیوستگی فیزیکی با تومور اولیه می‌باشد. متاستاز نشانه قطعی بدخیمی است.

در ۳۰٪ بیماران مبتلا به تومورهای توپر، متاستاز اولین تظاهر بیماری است. ۲۰٪ بیماران نیز در زمان تشخیص متاستاز نهفته دارند.

هرچه تومور اولیه آناپلازی بیشتر داشته باشد احتمال متاستاز بیشتر است.

نکته بسیار مهم: برخی از تومورهای بدخیم به ندرت متاستاز می‌دهند که عبارتند از: کارسینوم بازال پوست (BCC) و اکثر تومورهای اولیه دستگاه اعصاب مرکزی.

نکته مهم: سرطان‌های خون یعنی لوسمی و لنفوم بجز در موارد نادر همواره بدخیم بوده و دارای توانایی متاستاز دوردست هستند و بیماری منتشر در نظر گرفته می‌شوند.

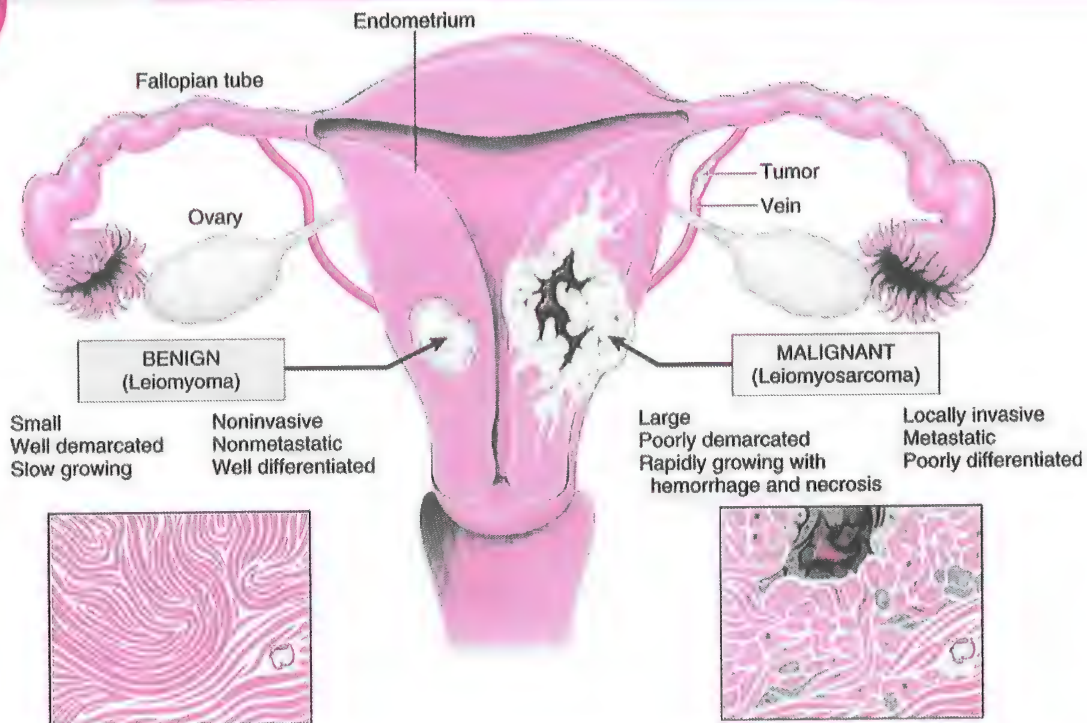
نئوپلاسم‌های بدخیم با سه روش انتشار پیدا می‌کنند.

۱ - کاشته‌شدن در حفرات بدن. زمانی رخ می‌دهد که نئوپلاسم به یک حفره طبیعی بدن راه پیدا کند که ویژگی اصلی کانسره‌های تخمدان است که به حفره صفاقی راه می‌یابند. تومورهای دستگاه اعصاب مرکزی مثل مدولوبلاستوم و اپاندیموم نیز به بطن‌های مغزی نفوذ کرده و بر روی سطوح منژ در مغز یا نخاع کاشته می‌شوند.

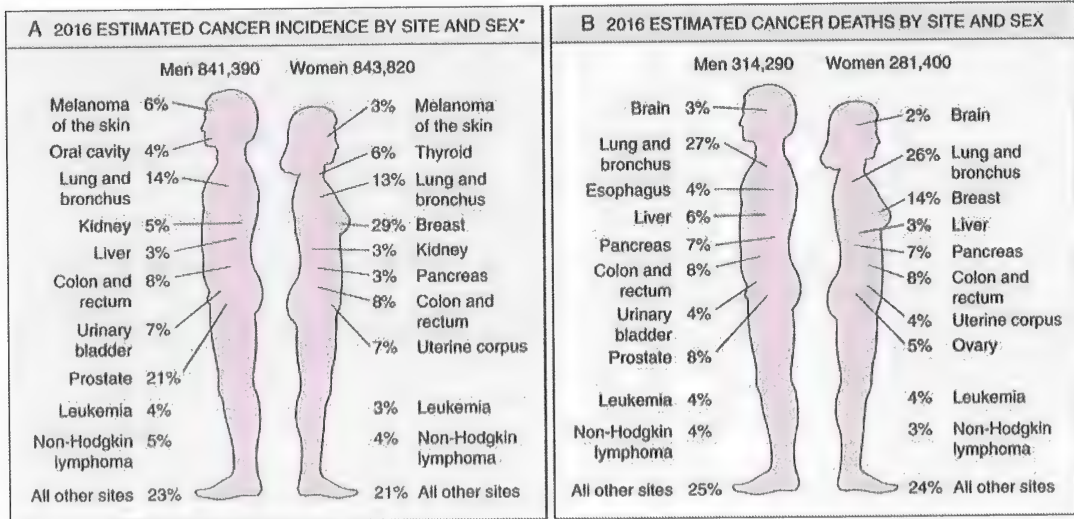
۲ - گسترش لنفاوی که ویژگی کارسینوم‌ها است.

الگوی درگیری گره لنفاوی به محل نئوپلاسم اولیه و مسیرهای درناژ بستگی دارد. کارسینوم ریه ابتدا به گره‌های لنفاوی برونش‌ها و سپس به گره‌های تراکئوبرونشیل و بعد ناف ریه انتشار می‌یابد. کارسینوم پستان معمولاً از ربع فوقانی خارجی پستان نشأت گرفته و به گره‌های لنفاوی زیر بغل گسترش می‌یابد. در حالی که ضایعات قسمت داخلی پستان از طریق دیواره قفسه سینه به گره‌های شریان پستانی داخلی درناژ می‌شوند و سپس به گره‌های اینفراکلاویکولار و سوپراکلاویکولار می‌رسند.

نکته مهم: اولین گره لنفاوی که تومور به آن می‌رسد **گره نگهبان** (sentinel) نام دارد که بیوپسی از آن جهت تعیین وسعت انتشار تومور و تعیین نوع درمان اهمیت زیادی دارد.



شکل ۶-۱. مقایسه بین یک تومور خوش خیم میومتر (لیومیوم) و یک تومور بدخیم با منشأ مشابه (لیومیوسارکوم)



شکل ۶-۲. میزان تقریبی بروز و مرگ و میر سرطان براساس محل و جنس در ایالات متحده، سرطان‌های سلول بازال و سلول سنگفرشی پوست و کارسینوم‌های درجا، به استثنای کارسینوم درجای مثانه از این محاسبه، حذف شده‌اند.

سارکوم‌های استخوانی.

اختلالات اکتسابی مستعدکننده سرطان

شامل التهاب مزمن، وضعیت نقص ایمنی و ضایعات پیش‌ساز می‌باشند.

التهاب مزمن بیشتر از همه با کارسینوم و پس از آن با مزوتلیوم و لنفوم ارتباط دارد. نقص‌های ایمنی مستعدکننده سرطان‌های با منشأ ویروسی مثل لنفوم و کارسینوم برخی ضایعات شبه‌سارکوم هستند.

ضایعات پیش‌ساز اختلالات موضعی اپی‌تلیالی هستند که به دنبال اختلالات هورمونی یا التهاب مزمن یا خودبخود رخ داده و باعث افزایش خطر کارسینوم می‌شوند.

شایع‌ترین ضایعات پیش‌ساز عبارتند از:

۱ - متاپلازی سنگفرشی و دیسپلازی مخاط برونشیا
که در افراد سیگاری دیده می‌شود، یک فاکتور خطر سرطان ریه است.

۲ - دیسپلازی و هایپرپلازی اندومتر در زنانی که تحت تأثیر مداوم استروژن هستند، با خطر کارسینوم اندومتر همراه است.

۳ - لکوپلاکی حفره دهان و وولو و آلت مردانه باعث کارسینوم سنگفرشی می‌شود.

۴ - آدنوم ویلوس کولون با خطر کانسر کولورکتال همراه است.

تعامل بین عوامل محیطی و ژنتیک

سرطان در برخی خانواده‌ها الگوی وراثتی دارد، زیرا جهش در رده سلولی زایا که عملکرد سرکوبگر تومور دارد رخ می‌دهد. سرطان‌های تک‌گیر (غیروراثتی) عمدتاً ناشی از عوامل محیطی و اکتسابی‌اند ولی فقدان سابقه خانوادگی وجود جزء ارثی را رد نمی‌کند.

در واقع جداکردن وراثت و ژنتیک دشوار است و اغلب این دو با هم تعامل دارند. همچنین عوامل ژنتیکی خطر سرطان‌های ناشی از عوامل محیطی را تغییر می‌دهند. مثلاً تنوع ارثی در سیتوکروم P-450 که پروکارسینوژن‌ها را به کارسینوژن تبدیل می‌کند.

همچنین عوامل محیطی خطر سرطان را حتی در افراد دارای ژن‌های سرطان شناخته شده تغییر می‌دهند. مثلاً خطر سرطان پستان در زنان دارای جهش در ژن BRCA1 و

از سال ۱۹۹۵ بروز سرطان در ایالات متحده ثابت مانده ولی میزان مرگ و میر سرطان کاهش یافته است. این کاهش در مردان مربوط به کاهش مرگ ناشی از سرطان ریه و پروستات و کولون ولی در زنان مربوط به کاهش مرگ ناشی از سرطان پستان و کولون است.

کاهش مصرف تنباکو اصلی‌ترین علت کاهش مرگ و میر سرطان ریه است ولی در مورد سرطان‌های کولون و پستان و پروستات بهبود شناسایی و درمان عامل اصلی کاهش مرگ است.

در نیم قرن اخیر به دنبال استفاده از تست پاپ اسمیر، میزان بروز سرطان گردن رحم کاهش چشمگیری داشته است.

عوامل محیطی

عوامل محیطی عامل بسیاری از سرطان‌های شایع است و بنابراین بسیاری از سرطان‌ها قابل پیشگیری می‌باشند. همچنین اختلافات جغرافیایی در میزان مرگ و میر سرطان‌ها نقش دارد، به طوری که سرطان پستان در آمریکا ۵ برابر بیشتر از ژاپن کشنده است و برعکس مرگ و میر کارسینوم معده در ژاپن ۷ برابر بیشتر از آمریکا می‌باشند. بنابراین اختلافات جغرافیایی منشأ محیطی دارند.

مهم‌ترین عوامل محیطی مرتبط با سرطان عبارتند از:

۱ - رژیم غذایی مثلاً چاقی یا افزایش خطر متوسط بسیاری از سرطان‌ها همراه است.

۲ - سیگارکشیدن در سرطان‌های حلق، حنجره، دهان، مری، پانکراس و مثانه و ریه نقش دارد.

۳ - الکل در سرطان دهان، حلق، حنجره، مری و کبد

۴ - سابقه تولیدمثلی. مواجهه طولانی مدت با استروژن بدون تقابل پروژسترون، خطر سرطان اندومتر و پستان را افزایش می‌دهد.

۵ - عوامل عفونی ۱۵٪ سرطان‌ها را باعث می‌شوند.

سن و سرطان

در کل شیوع سرطان با افزایش سن افزایش پیدا می‌کند. بیشترین مرگ و میر در سنین ۵۵ تا ۷۵ سالگی است که علت آن تجمع جهش‌های سوماتیک در سن بالا و کاهش کفایت سیستم ایمنی است. سرطان در کودکان عامل ۱۰ درصد مرگ‌ها می‌باشد. سرطان‌های اصلی کودکان عبارتند از: لوسمی، تومورهای دستگاه اعصاب مرکزی، لنفوم، سارکوم بافت نرم و

جدول ۲-۶. سرطان‌های شغلی

عامل یا گروهی از عوامل	سرطان‌های انسانی که برای آن شواهد معقولی در دسترس است	استفاده یا تماس تیپیک
آرسنیک و ترکیبات آرسنیکی	کارسینوم ریه، کارسینوم پوست	محصول گداختن فلزات، جزئی از آلیاژها، وسایل الکتریکی و نیمه هادی، داروها و علفکش‌ها، ضد قارچ‌ها و فصولات حیوانی
آزبست	کارسینوم ریه، مری، معده و کولون؛ مزوتلیوم	قبلاً کاربردهای بسیاری داشت که به دلیل مقاومت در برابر آتش، گرما و اصطکاک بود، هنوز هم در ساختمان‌ها و منسوجات مقاوم به آتش، مواد اصطکاکی (مانند لنت ترمز)، کاغذهای پوشاننده لایه زیرین و سقف اتاق‌ها و کاشی کف اتاق یافت می‌شود.
بنزن	لوسمی میلوئید حاد	جزء اصلی روغن سبک، هنوز کاربردهای زیادی در چاپ و لیتوگرافی، لاستیک، نقاشی، خشک‌شویی، چسب‌ها، پوشش‌ها و پاک‌کننده‌ها دارد. قبلاً به عنوان حلال و ضد عفونی‌کننده‌های گازی مصرف می‌شد.
بریلیم و ترکیبات بریلیمی	کارسینوم ریه	سوخت موشک و فضاپیماها. به عنوان سخت‌کننده برای آلیاژهای فلزی سبک وزن، به خصوص در کاربردهای فضاوردی و راکتورهای اتمی
کادمیوم و ترکیبات کادمیومی	کارسینوم پروستات	کاربردها شامل رنگدانه‌های زرد و شب نماها می‌باشد. در لحیم‌ها یافت می‌شود. در باتری‌ها و به عنوان آلیاژ و هم چنین در روکش‌ها و پوشش‌های فلزی استفاده می‌شود.
ترکیبات کروم	کارسینوم ریه	جزیی از آلیاژهای فلزی، رنگ‌ها، رنگدانه‌ها و مواد نگه‌دارنده
ترکیبات نیکل	کارسینوم ریه و دهانی حلقی	روکش نیکل، جزئی از آلیاژهای آهنی، سرامیک‌ها، و باتری‌ها، محصول فرعی در جوشکاری قوسی فولاد ضد زنگ
رادون و فرآورده‌های ناشی از تجزیه آن	کارسینوم ریه	ماده حاصل از تجزیه مواد معدنی حاوی اورانیوم، در معادن سنگ و معادن زیرزمینی خطری جدی محسوب می‌شود.
کلریدوینیل	آنژیوسارکوم کبد	سردکننده، مونومر در پلی‌مرهای وینیلی، چسب پلاستیک، قبلاً برای قوه محرکه آژروسل در مخازن تحت فشار استفاده می‌شد.

کد می‌کنند که باعث ارسال پیام‌های رشد و بقای سلول می‌گردند. جهش در یک آلل از این ژن‌ها کافی است.

۲- ژن‌های سرکوبگر تومور در حالت طبیعی از رشد سلول غیرقابل کنترل جلوگیری می‌کنند، ولی در صورت حذف یا جهش باعث پیشرفت رشد سلول می‌شوند. جهش باید در هر دو آلل آنها صورت گیرد. ژن‌های سرکوبگر دو نوع هستند (A) ژن‌های فرمانده (governor) که ترمز تکثیر هستند و (B) ژن‌های سرباز (guardian) که مسئول درک تخریب ژنوم هستند.

۳- ژن‌های تنظیم‌کننده آپوپتوز: آنهایی که باعث القای آپوپتوز می‌شوند در سرطان‌ها دچار کاهش می‌شوند و آنهایی که باعث محافظت از آپوپتوز می‌شوند افزایش بیان دارند.

BRCA2 برای زنان پس از سال ۱۹۴۰ بیشتر از قبل از آن سال است، که علت آن احتمالاً چاقی و تغییرات تولیدمثلی می‌باشد.

ژن‌های سرطان

سرطان ناشی از جهش‌های یک زیرگروه از ۲۰,۰۰۰ ژن انسانی است که به آنها ژن‌های سرطان گفته می‌شود. جهش‌ها ممکن است توسط عوامل شیمیایی یا ویروسی ایجاد شوند و یا به طور خودبخودی و یا اینکه در رده زایا به ارث برسند.

ژن‌های سرطان ۴ گروه اصلی هستند:

۱- آنکوژن‌ها: یک فنوتیپ تغییر یافته را در سلول‌ها القا می‌کنند. آنکوژن‌ها فرم جهش یافته یا دارای بیان بیش از حد پروتئوآنکوژن‌ها هستند. اغلب آنکوژن‌ها فاکتورهای رونویسی را

جدول ۳-۶. بیماری‌های التهابی مزمن و سرطان

وضعیت پاتولوژیک	نئوپلاسم‌های مربوطه	عامل اتیولوژیک
آزبستوز، سیلیکوز	مزوتلیوما، کارسینوم ریوی	رشته‌های آزبست، ذرات سیلیکا
بیماری التهابی روده	کارسینوم کولورکتال	
لیکن اسکاروز	کارسینوم سلول سنگفرشی فرج	
پانکراتیت	کارسینوم پانکراس	الکلیسم، جهش‌های رده زایا (مثلاً در ژن تریپسینوژن)
کوله‌سیستیت مزمن	کارسینوم کیسه صفرا	اسیدهای صفراوی، باکتری‌ها، سنگ صفراوی
ازوفازیت رفلاکسی، مری بارت	کارسینوم مری	اسید معده
سندرم شوگرن، تیروئیدیت هاشیموتو	لنفوم MALT	
اپیستورکیس، کلانژیت	کلانژیوکارسینوم، کارسینوم کولون	کرم‌های پهن کبدی (<i>opisthorchis viverrini</i>)
گاستریت / زخم‌ها	آدنوکارسینوم معدی، لنفوم MALT	هلیکوباکتر پیلوری
هپاتیت	کارسینوم هپاتوسلولار	دیررس هپاتیت B و C یا
استئومیلیت	کارسینوم در سینوس‌های درناژ کننده	عفونت باکتریایی
سروسیست مزمن	کارسینوم سرویکس	پاپیلوما ویروس انسان
سیستیت مزمن	کارسینوم مثانه	شیستوزومیاز

۴- ژن‌هایی که تعاملات سلول‌های توموری و میزبان

را تنظیم می‌کنند. این ژن‌ها شناسایی سلول‌های تومور را توسط سیستم ایمنی میزبان افزایش یا کاهش می‌دهند.

آسیب‌های ژنتیکی در سرطان

تغییرات ژنتیکی سرطان‌ها از جهش‌های نقطه‌ای در نوکلئوتید منفرد تا ناهنجاری‌های بزرگ ایجاد کننده تغییرات ماکروسکوپی در ساختار کروموزوم متغیر هستند.

جهش‌های محرک و مسافر (رهگذر)

- جهش‌های محرک (driver) جهش‌هایی هستند که عملکرد ژن‌ها را تغییر می‌دهند و مستقیماً در ایجاد یا پیشرفت سرطان مؤثرند و معمولاً اکتسابی هستند. آنها معمولاً به صورت دستجات نزدیک به هم درون ژن سرطانی قرار دارند.

- جهش‌های رهگذر یا مسافر (passenger) جهش‌هایی هستند که خنثی بوده و رفتار سلول را تغییر نمی‌دهند و معمولاً اکتسابی بوده و به صورت تصادفی رخ می‌دهند.

- امروزه ثابت شده که جهش‌های رهگذر بی‌ضرر نیستند و اهمیت دارند:

جدول ۴-۶. استعدادهای وراثتی ایجاد سرطان

ژن‌ها	استعداد به ارث رسیده
سندرم‌های اتوزوم غالب	
RB	رتینوبلاستوم
TP53	سندرم لی فرومنی (تومورهای مختلف)
CDKN2A	ملانوم
APC	پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی / کانسر کولون
NF1, NF2	نوروفیبروماتوز ۱ و ۲
BRCA1, BRCA2	سرطان‌های پستان و تخمدان
MEN1, RET	نئوپلاسم‌های متعدد اندوکراین ۱ و ۲
MSH2, MLH1, MSH6	سرطان کولون غیر پولیپوزی ارثی
PTCH1	سندرم کارسینوم سلول بازال نوئید
سندرم‌های اتوزومی مغلوب مربوط به نقص ترمیم DNA	
ژن‌های متعدد دخیل در ترمیم	گزردرما پیگمنتوزوم
برش نوکلئوتید	
ATM	آتاکسی تلانژکتازی
BLM	سندرم بلوم
ژن‌های متعدد دخیل در ترمیم	آنمی فانکونی
اتصالات متقاطع DNA	

یک ژن BCR-ABL مخفی وجود دارد. این ژن اتصالی یک تیروزین کیناز جدید را کد می‌کند.

نکته مهم: تومورهای لنفوییدی به طور شایعی دارای این بازآرایی‌ها هستند. چرا که لنفوسیت‌ها آنزیم‌های خاصی را بیان می‌کنند که باعث شکست DNA در طول فرآیند نوترکیبی ایمونوگلوبولین یا ژن رسپتور سلول T می‌شوند. ترمیم این شکست‌ها مستعد خطا است و اشتباهات در ترمیم باعث بازآرایی ژن می‌گردد.

نکته مهم: تومورهای مزانشیمی و سارکوم‌ها و نئوپلاسم‌های میلوئیدی (مثل لوسمی میلوئید حاد) نیز حاوی بازآرایی‌های ژنی با منشأ ناشناخته هستند که معمولاً یک ژن الحاقی ایجاد می‌کنند که تیروزین کینازهای بیش فعال (BCR-ABL شبیه) یا فاکتورهای رونویسی انکوژنیک جدید تولید می‌کنند. مثلاً در سارکوم یوونینگ جابجایی (۲۲ و ۱۱) رخ می‌دهد که الحاق در فاکتور EWS و FTI1 باعث ایجاد یک پروتئین ترکیبی رونویسی جدید می‌شود.

حذف‌ها (deletions)

حذف نواحی خاصی از کروموزوم‌ها باعث از دست رفتن ژن‌های سرکوبگر تومور می‌شود. در این ژن‌ها باید هر دو آلل از کار بیفتند تا باعث سرطان شوند. مثلاً حذف در ژن RB روی کروموزوم ۱۳ با رتینوبلاستوم ارتباط دارد و یا اینکه حذف بازوی کوتاه کروموزوم ۱۷ باعث از دست رفتن TP53 می‌شود که مهم‌ترین ژن سرکوبگر تومور است.

تقویت ژنی (amplification)

پروتئانکوژن‌ها با تقویت ژنی به انکوژن تبدیل می‌شوند و باعث بیان بیش از حد پروتئین‌های دیگر می‌شوند. تقویت ژنی معمولاً دو نتیجه دارد:

(A) تغییر در تعداد نسخه‌های کپی شده که با هیبریدیزاسیون پروب‌های DNA قابل شناسایی است.

(B) تغییرات کروموزومی که دو الگوی شایع دارند: یکی ساختارهای کوچک چندگانه خارج کروموزوم به نام double minute و دیگری نواحی دارای رنگ هموزن. نواحی فوق ایجاد شده در کاریوتایپ G باند به صورت همگن دیده می‌شوند.

نکته مهم: دو مثال مهم تقویت ژنی شامل N-Myc در نوروبلاستوم که با پیش‌آگهی بدتر همراه است و در ۳۰-۲۵٪ نوروبلاستوم‌ها یافت می‌شود و همچنین تقویت ژن HER2 در

۱ - در سرطان‌های مرتبط با کارسینوم‌ها مثل ملانوم ناشی از نور خورشید، این جهش‌ها به تعداد زیاد وجود دارند.

۲ - آنها واریانت‌های ژنتیکی ایجاد می‌کنند که در سلول‌های توموری توانایی انتخابی جهت مقاومت به درمان ایجاد می‌کنند. در واقع دارو باعث تبدیل جهش‌های رهگذر خنثی به جهش‌های محرک می‌شود که باعث رشد تومور می‌گردند.

جهش‌های نقطه‌ای (point)

این جهش‌ها پروتئین‌های محصول ژن‌های مبتلا را فعال یا غیرفعال می‌کنند.

جهش‌هایی که پروتئانکوژن‌ها را به انکوژن تبدیل می‌کنند معمولاً از نوع کسب عملکرد هستند. مثلاً جهش نقطه‌ای در ژن RAS یکی از شایع‌ترین جهش‌ها در سرطان‌هاست. برعکس جهش‌های نقطه‌ای در ژن‌های سرکوبگر تومور باعث کاهش یا حذف عملکرد پروتئین می‌شوند. مثلاً جهش در TP53 که یک ژن شاخص سرکوبگر تومور است.

بازآرایی ژنی (rearrangement)

این بازآرایی‌ها توسط جابجایی یا وارونگی کروموزومی ایجاد می‌شوند.

بازآرایی‌ها به دو روش پروتئانکوژن‌ها را فعال می‌کنند:

(A) جدا کردن پروتئانکوژن‌ها از اجزای تنظیم‌کننده طبیعی آنها و قراردادن آنها تحت کنترل یک پیشبرنده یا تقویت‌کننده مناسب که باعث بیان بیش از حد آنها می‌شود.

مثلاً در لنفوم بورکیت جابجایی بین کروموزوم ۸ و ۱۴ باعث قرارگرفتن عناصر تنظیمی زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین روی کروموزوم ۱۴ در مجاورت ژن Myc روی کروموزوم ۸ می‌شود که باعث بیان بیش از حد آن می‌گردد و یا در لنفوم فولیکولر جابجایی دوطرفه کروموزوم ۱۴ و ۱۸ باعث بیان بیش از حد ژن Bcl2 ضد آپوپتوز می‌شود.

(B) دسته دیگر بازآرایی‌ها باعث تشکیل ژن‌هایی الحاقی می‌شوند که پروتئین‌های ترکیبی جدیدی را تولید می‌کنند. مثال شایع آن کروموزوم فیلاデルفیا در لوسمی میلوئیدی مزمن است که حاصل جابجایی دوجانبه و متعادل بین ۹ و ۲۲ است. در نتیجه بخش‌هایی از ژن BCR روی کروموزوم ۲۲ به ژن ABR روی کروموزوم ۹ متصل می‌شود. بیش از ۹۰٪ موارد لوسمی میلوئیدی مزمن این جابجایی را دارند و در ۱۰٪ موارد دیگر نیز

سرطان پستان (ERBB2) در ۲۰٪ سرطان‌های پستان رخ می‌دهد.

آنوپلوئیدی

به معنای تعداد کروموزوم‌هایی است که مضربی از وضعیت هاپلوئید (۲۳ تایی) نیستند.

آنوپلوئیدی غالباً در اثر خطاهایی در نقاط بازرسی میتوز رخ می‌دهد که این نقاط مکانیسم اصلی جلوگیری از خطاهای جداسدن کروموزوم هستند.

آنوپلوئیدی تعداد نسخه‌های انکوژن‌ها را افزایش می‌دهد و تعداد نسخه‌های ژن‌های سرکوبگر تومور را کاهش می‌دهد. مثلاً کروموزوم ۱۷ که محل TP53 است معمولاً از دست رفته و برعکس کروموزوم ۸ که محل انکوژنی Myc است هرگز از دست نمی‌رود.

میکرو RNAها

miRNAها، RNAهای غیر کد کننده و تک‌ رشته‌ای دارای ۲۲ نوکلئوتید هستند که به عنوان تنظیم کننده منفی ژن‌ها عمل می‌کنند و بعد از رونویسی، بیان ژن را به وسیله سرکوب ترجمه یا شکست RNA پیامبر مهار می‌کنند.

بنابراین اگر هدف miRNA ژن سرکوبگر تومور باشد فعالیت بیش از حد آن باعث کاهش پروتئین سرکوبگر تومور می‌شود. به این miRNA، *oncomiRNA* گفته می‌شود.

برعکس اگر هدف miRNA مهار ترجمه یک انکوژن باشد، کاهش عملکرد miRNA باعث تولید بیش از حد، آن انکوژن می‌گردد.

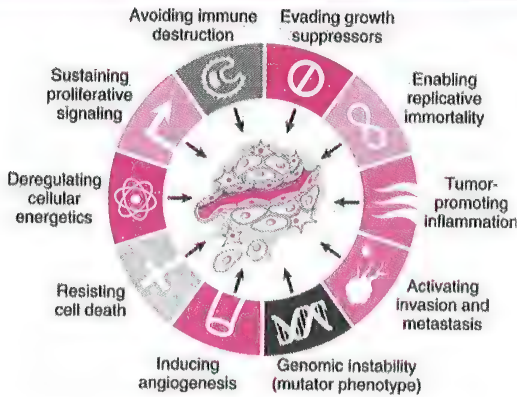
مثال‌های اثرات miRNA عبارتند از:

۱ - کاهش یا حذف برخی miRNAها در لوسمی و لنفوم‌ها منجر به افزایش بیان BCL2 می‌گردد که یک ژن ضد آپوپتوز است.

۲ - اختلال در برخی miRNAها باعث تغییر بیان انکوژن‌های RAS و Myc می‌شود که در تومورهای ریه و لوسمی‌های خاص سلول B دیده می‌شوند.

تغییرات اپی ژنتیک و سرطان

اپی ژنتیک تغییرات قابل برگشت و ارثی در بیان ژن است که بدون جهش رخ می‌دهد. معمولاً این تغییرات مراحل بعد از ترجمه هیستون‌ها و متیلاسیون DNA را درگیر می‌کنند.



شکل ۳-۶. هشت علامت بارز سرطان و دو فاکتور مستعدکننده (ناپایداری ژنومی و التهاب پیش‌برنده تومور). بسیاری از سلول‌های سرطانی این خصوصیات را طی تکامل خود و به طور معمول از طریق جهش در ژن‌های حیاتی کسب می‌کنند.

در سلول طبیعی بخش زیادی از ژنوم توسط این تغییرات خاموش می‌شوند.

- در سلول‌های سرطانی هاپیومتیلاسیون کلی و هایپرمتیلاسیون انتخابی در ژن‌های پیش‌برنده دیده می‌شود. بنابراین هایپرمتیلاسیون توالی‌های پیش‌برنده باعث خاموش شدن ژن‌های سرکوبگر تومور می‌شوند.

- هاپیومتیلاسیون گسترده ژنومی نیز باعث ناپایداری کروموزومی و القای تومور می‌شود.

نکته مهم: گاهی اوقات تغییرات اپی ژنتیک در سلول‌های مختلف اثرات مختلف دارند. مثلاً تغییر ژن Notch 1 و فعال شدن آن باعث فعال شدن انکوژن‌ها در سلول‌های T و ایجاد لوسمی سلول T می‌شود ولی در کراتینوسیت‌ها ژن‌های سرکوبگر تومور را فعال می‌کند.

چند مرحله‌ای بودن فرآیند کارسینوژنز

معمولاً کارسینوژنز چند مرحله‌ای است یعنی به تجمع تغییرات ژنتیکی متعدد نیاز دارد.

همچنین کانسرها انتخاب دارویی را تحمل می‌کنند و سلول‌های دارای رشد بیشتر ادامه می‌یابند و در طول این مسیر سلول‌ها قدرت تهاجمی و بدخیمی بیشتری کسب می‌کنند که پیشرفت (progresion) نام دارد. بنابراین تومورهای بدخیم در ابتدا مونوکلونال هستند ولی با گذشت زمان از نظر ژنتیکی

از حد به انکوپروتئین تبدیل می‌گردند. مثال آن گیرنده EGF است (ERBB1) که در ۸۰٪ موارد کارسینوم سنگفرشی ریه و ۵۰٪ گلیوبلاستوم‌ها و ۱۰۰٪ تومورهای اپی‌تلیال سر و گردن بیان می‌شوند. همچنین گیرنده دیگر EGF (ERBB2 یا HER2) در ۲۰٪ موارد سرطان پستان و درصد کمتری از آدنوکارسینوم‌های ریه و تخمدان و غدد بزاقی تقویت می‌شود. مثال دیگر جهش نقطه‌ای در گیرنده‌های تیروزین کینازی است که منجر به تغییرات عملکردی سلول می‌گردد و در لوسمی‌ها، لنفوم‌ها و سارکوم‌ها شایع است.

(C) پروتئین‌های پیام‌رسان پایین دست:

گاهی جهش در ژن‌های اجزاء مسیر پیام‌رسانی پایین دست گیرنده فاکتور رشد رخ می‌دهد. این پروتئین‌های پیام‌رسان گیرنده عامل رشد را به هدف خود در هسته متصل می‌کنند. دو مثال مهم در این دسته RAS و ABL هستند.

RAS

شایع‌ترین انکوژن جهش یافته در تومورهای انسان می‌باشد. ۳۰٪ تومورهای انسانی حاوی جهش RAS است و در آدنوکارسینوم پانکراس شیوع RAS بسیار بالاتر است. RAS جزء خانواده پروتئین‌های G کوچکی است که به GDP و GTP متصل می‌شوند. ارسال پیام توسط RAS شامل مراحل زیر است:

در حالت غیرفعال RAS به GDP متصل می‌شود ولی تحریک فاکتورهای رشد مثل EGF و PDGF باعث تغییر GDP به GTP و تولید RAS فعال می‌شود. در حالت طبیعی این مرحله نیمه عمر کوتاهی دارد زیرا فعالیت ذاتی GTPase، دوباره GTP را به GDP هیدرولیز می‌کند و RAS غیرفعال می‌گردد. پروتئین‌های فعال کننده GTPase به نام GAP نام دارند. GAP ترمز مولکولی است که از فعال شدن کنترل نشده RAS جلوگیری می‌کند.

جهش در ژن RAS توسط جهش‌های نقطه‌ای باعث می‌شود که GTP توسط GTPase تجزیه نشود. بنابراین RAS به شکل فعال و متصل به GTP باقی می‌ماند.

RAS فعال شده مسیرهای پایین‌دست را تحریک می‌کند که به هسته می‌رسند و بیان ژن‌های تنظیم کننده رشد مانند Myc را تغییر می‌دهند.

نکته مهم: جهش در این واسطه‌های پیام‌رسانی پایین‌دست، اثر RAS را تقلید می‌کند. مثلاً BRAF که در مسیر کیناز RAF/ERK/MAP قرار دارد در بیش از ۶۰٪ ملانوم‌ها جهش

هتروژن می‌گردند.

تکامل ژنتیکی توضیحی برای دو ویژگی مهم سرطان‌هاست: تهاجمی‌تر شدن و کمتر پاسخ دادن به درمان، بنابراین هتروژنیسته ژنتیکی هم در پیشرفت سرطان و هم در عدم پاسخ به درمان نقش دارد.

شاه‌علامت‌های سرطان

۸ تغییر اساسی در تمام سرطان‌ها در سلول‌ها دیده می‌شوند که شاه‌علامت سرطان می‌باشند.

۱ - خودکفایی در سیگنال رشد

۲ - عدم حساسیت به سیگنال‌های مهار رشد

۳ - متابولیسم سلولی تغییر یافته

۴ - فرار از آپوپتوز

۵ - پتانسیل تکثیر نامحدود

۶ - آنژیوژنز مداوم

۷ - تهاجم و متاستاز

۸ - فرار از سیستم ایمنی

خودکفایی در سیگنال‌های رشد

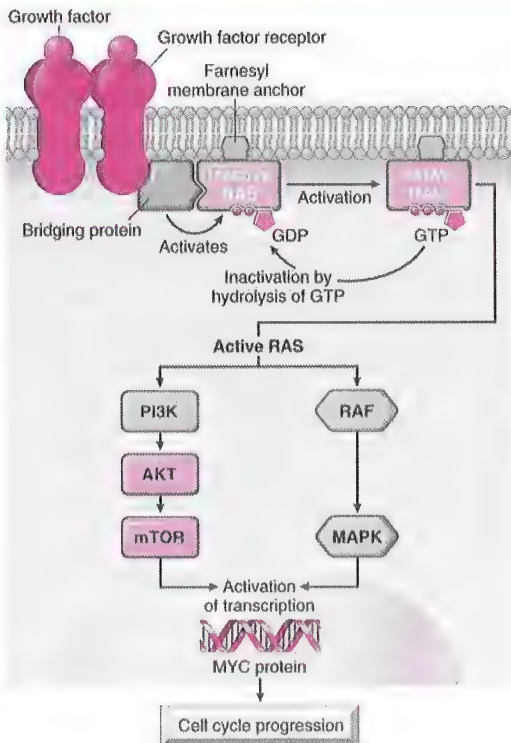
این خودکفایی عمدتاً ناشی از جهش‌های کسب عملکردی است که پروتئین‌ها را به انکوژن تبدیل می‌کند. انکوژن‌ها باعث تولید انکوپروتئین‌ها می‌شوند که حتی در غیاب سیگنال‌های طبیعی رشد، باعث رشد سلول می‌شوند.

(A) **عوامل رشد؛** ممکن است خود سلول‌های سرطانی یا سلول‌های استروما فاکتورهای رشد را تولید کنند. در حالت طبیعی اکثر عوامل رشد اثر پاراکرین دارند یعنی روی سلول‌های مجاور اثر دارند ولی روی خود سلول اثر نمی‌کنند، ولی در سلول‌های سرطانی این وضعیت تغییر می‌کند. به این وضعیت چرخه اتوکرین گویند. یعنی سلول هم فاکتور رشد را تولید کرده و هم خودش به آن پاسخ می‌دهد مثلاً گلیوبلاستوم‌ها هم PDGF ترشح کرده و هم گیرنده آن را بروز می‌دهند. همچنین سارکوم‌ها هم $TGF\alpha$ و هم گیرنده‌اش را بروز می‌دهند.

همچنین سلول‌های استرومایی تومور نیز فاکتورهایی تولید می‌کنند که باعث رشد سلول تومور می‌شوند.

(B) **گیرنده فاکتور رشد:** برخی از گیرنده‌های فاکتورهای رشد توانایی ذاتی تیروزین کینازی دارند و بقیه آنها پروتئین‌های پایین دست را فعال می‌کنند.

گیرنده‌های فاکتور رشد در صورت وقوع جهش یا بیان بیش



شکل ۴-۶. مدلی برای فعالیت ژن‌های RAS. زمانی که یک سلول طبیعی از طریق گیرنده فاکتور رشد تحریک می‌گردد، RAS غیرفعال (متصل به GDP) فعال گشته و به حالت متصل به GTP در می‌آید. RAS فعال شده سیگنال‌های محرک رشد را از دو مسیر به هسته انتقال می‌دهد: مسیر کیناز PI3K/AKT و مسیر RAF/ERK/MAP. گوانوزین دی‌فسفات (GTP)، گوانوزین تری‌فسفات (MAP)، پروتئین فعال‌کننده میتوز، PI3، فسفاتیدیل اینوزیتول ۳.

(E) سیکلین و کیناز وابسته به سیکلین

پیشرفت سلول در چرخه سلولی توسط کیناز وابسته به سیکلین (CDK) تنظیم می‌شود که CDK با اتصال به سیکلین فعال می‌شوند. مجموعه CDK-سیکلین پروتئین‌های هدف را فسفریله کرده و چرخه سلولی را پیش می‌برند. سیکلین‌ها CDK را تحریک می‌کند ولی مهارکننده‌های CDK (CDKI) باعث مهار CDK می‌شوند.

دو نقطه بازرسی چرخه سلولی وجود دارد. یکی در G1 به S و دومی در G2 به M. که هر دو نقطه به وسیله تعادل فاکتورهای پیش‌برنده رشد و سرکوبگر رشد و همچنین

یافته است. جهش در فسفاتیدیل اینوزیتول کیناز (PI3 کیناز) در مسیر PI3K/AKT نیز در تومورهای زیادی رخ می‌دهد.

ژن RAS به طور شایع بر اثر جهش نقطه‌ای در اسیدهای آمینه محل حفره اتصال به GTP و یا در ناحیه آنزیمی ضروری برای هیدرولیز GTP فعال می‌گردد.

جهش‌های حذف عملکرد در GAPها باعث اثرات مشابه RAS خواهند شد. مثلاً نوروفیبرومین ۱ (NF1) یک GAP است که در بیماری خانوادگی نوروفیبروماتوز نوع ۱ جهش می‌یابد. همچنین PTEN یک مهارکننده منفی PI3 کیناز است و در لوسمی‌ها و کارسینوم‌های خاص جهش می‌یابد.

ABL

یک تیروزین کیناز غیرگیرنده است. فعالیت ABL توسط نواحی داخلی تنظیم‌کننده منفی کنترل و تضعیف می‌گردد. بنابراین در لوسمی میلوئید مزمن بخشی از ABL روی کروموزوم ۹ به کروموزوم ۲۲ انتقال می‌یابد و با BCR متصل می‌شود. در نتیجه ژن الحاقی BCR-ABL کد می‌گردد که دارای فعالیت تیروزین کینازی است و توانایی خوداتصالی دارد و مسیرهای پایین دست RAS را فعال می‌کند.

نکته مهم: با توجه به نقش حیاتی BCR-ABL، بیماران مبتلا به لوسمی میلوئید مزمن تحت درمان با مهارکننده کیناز BCR-ABL به نام ایماتینیب (Gleevec) قرار می‌گیرند. به این نوع داروها داروهای هدفمند گفته می‌شود.

(D) عوامل رونویسی هسته‌ای

پیامد نهایی ارسال پیام RAS و ABL، تحریک فاکتورهای رونویسی هسته‌ای است که باعث پیشبرد در ژن‌های رشد می‌شوند. مجموعه‌ای از انکوپروتئین‌ها مثل Myc، Myb و JUN و Fos و REL در این دسته عوامل رونویسی قرار دارند و بیان ژن‌های پیش‌برنده رشد مثل سیکلین‌ها را تنظیم می‌کنند که ژن Myc شایع‌تر از همه است.

اختلال تنظیم Myc باعث فعال‌سازی کینازهای وابسته به سیکلین (CDK) می‌شود و باعث پیشرفت سلول در چرخه سلولی و رشد بیش از حد سلول می‌گردد.

مثال بارز آن جابجایی ۸ و ۱۴ در لنفوم بورکیت است که باعث اختلال تنظیم Myc می‌گردد. در سرطان پستان و کولون و ریه نیز Myc تقویت می‌گردد.

در نوروبلاستوم ژن NMyC و در سرطان سلول کوچک ریه LMyC تقویت می‌گردد.

لازم است تا هر دو آلل طبیعی RB غیرفعال شوند.

در موارد خانوادگی رتینوبلاستوم، کودکان یک کپی ناقص RB روی کروموزوم ۱۳ را به ارث می‌برند. وقتی که ژن RB طبیعی نیز به دلیل جهش سوماتیک از بین برود، رتینوبلاستوم ایجاد می‌شود. انتقال خانوادگی بیماری اتوزوم غالب است. در موارد تک‌گیر رتینوبلاستوم هر دو آلل RB در اثر جهش سوماتیک از بین می‌روند.

نکته مهم: جهش در RB علاوه بر رتینوبلاستوم باعث سرطان پستان، سرطان سلول کوچک ریه و سرطان مثانه می‌گردد. همچنین بیماران دچار رتینوبلاستوم خانوادگی افزایش استعداد ابتلا به استئوسارکوم و سارکوم‌های بافت نرم دارند.

عملکرد پروتئین RB تنظیم نقطه بازرسی G_1/S است که مهم‌ترین نقطه بازرسی سلول قبل از آغاز رونویسی DNA است. پروتئین RB متصل به DNA، به عنوان نقطه انسجام سیگنال‌های عبور از این مرحله است. بنابراین سیگنال‌های مختلف باعث فسفوریلاسیون و غیرفعال شدن RB و در نتیجه پیشرفت چرخه سلول می‌شوند. در حالی که سیگنال‌هایی که RB را در وضعیت هیپوفسفریله نگهدارند باعث توقف چرخه سلولی می‌گردند.

- RB در اوایل مرحله G_1 به صورت هیپوفسفریله است و با اتصال به خانواده E_2F که یک عامل رونویسی است، مانع از رونویسی سیکلین E می‌گردد. RB هیپوفسفریله باعث به دام افتادن E_2F و ممانعت از اتصال آن با سایر فاکتورها می‌شود و همچنین RB پروتئین‌های بازآرایی کروماتین مثل هیستون داستیلاز و هیستون متیل ترانسفراز را فرا می‌خواند که به سیکلین E متصل می‌گردند. بنابراین مانع از عملکرد سیکلین E می‌شوند.

- سیگنال‌های عوامل رشد منجر به بیان سیکلین D و فعالیت کمپلکس CDK4/6- سیکلین D می‌گردد. فعالیت این مجموعه توسط آنتاگونیست‌هایی مثل P16 مهار می‌گردد و P16 خود توسط مهارکننده‌های رشد مثل $TGF-\beta$ تنظیم می‌شود.

- اگر محرک رشد سلول قوی باشد مجموعه سیکلین CDK 4/6- پروتئین RB را فسفریله کرده و غیرفعال می‌کند و بنابراین E_2F آزاد می‌شود و سیکلین E رونویسی می‌گردد. مجموعه CDK/E باعث تحریک رونویسی DNA و چرخه سلولی می‌گردد و سلول وارد مرحله S می‌شود.

- E_2F تنها هدف RB نمی‌باشد. بلکه RB به عوامل

حسگرهای DNA تنظیم می‌شوند. این حسگرها سیگنال‌هایی انتقال می‌دهند که باعث توقف چرخه سلولی می‌شوند و القاء آپوپتوز می‌کنند.

به طور خاص نقایص نقطه بازرسی G_1 به S باعث افزایش تقسیم سلولی و ورود مداوم سلول‌ها به مرحله S می‌شوند و بنابراین در اکثر سرطان‌ها این نقایص وجود دارند.

الف) جهش‌های شایع در سیکلین‌ها عبارتند از:

۱ - جهش کسب عملکرد در سیکلین D یا CDK4 در بسیاری از سرطان‌ها مثل پستان، مری، کبد و لنفوم و تومورهای پلاسماسل

۲ - تقویت ژن CDK4 در ملانوم‌ها و سارکوم‌ها و گلیوبلاستوم‌ها

۳ - جهش‌هایی که سیکلین B و E و سایر CDK‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند که البته ناشایع هستند.

ب) جهش‌های حذف عملکرد در CDKI‌ها:

۱ - جهش‌های رد سلولی Zاپا در CDKN2A که مهارکننده CDK به نام P16 را کد می‌کند در ۲۵٪ ملانوم‌های خانوادگی دیده می‌شود.

۲ - حذف یا غیرفعال شدن اکتسابی CDKN2A در ۷۵٪ موارد کارسینوم پانکراس، ۷۰-۴۰٪ گلیوبلاستوم‌ها و ۵۰٪ سرطان‌های مری و لوسمی‌ها و ۲۰٪ کارسینوم‌های غیرسلول کوچک ریه و سارکوم‌های بافت نرم و کانسر مثانه دیده می‌شود.

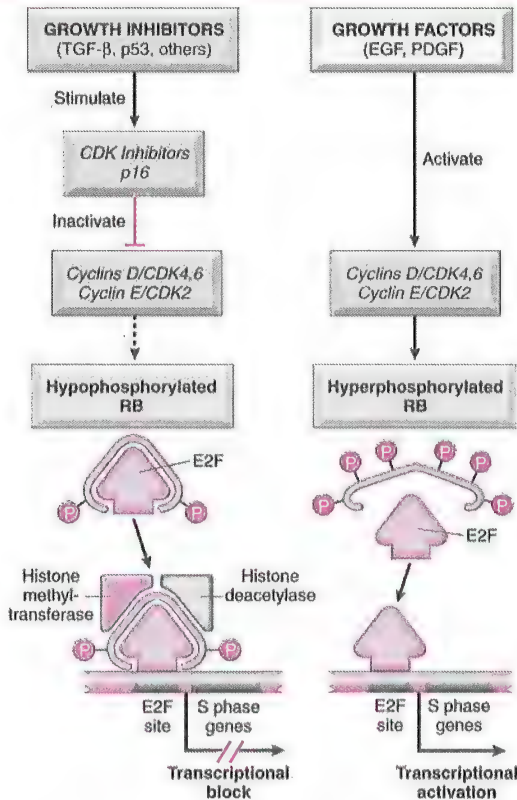
عدم حساسیت به سیگنال مهارکننده رشد: ژن‌های سرکوبگر تومور

در حالت طبیعی، فرآورده‌های ژن‌های سرکوبگر تومور بر عکس انکوپروتئین‌ها عمل کرده و مانند ترمز برای توقف تکثیر سلولی هستند. اختلال در این ژن‌ها سبب رشد بیش از حد سلول می‌شود.

این ژن‌های سرکوبگر، باعث ورود سلول از حالت تقسیم، به مرحله G_0 و خاموشی می‌شوند و یا سلول وارد ذخیره تمایز یافته پس از میتوز می‌شود و قدرت تکثیر را از دست می‌دهد و یا اینکه پیری سلولی رخ داده و سلول دچار آپوپتوز می‌شود.

ژن RB: فرمانده چرخه سلول

ژن RB اولین ژن سرکوبگر کشت شده است و جهش در آن باعث رتینوبلاستوم می‌شود. ارتباط RB و رتینوبلاستوم به صورت دو ضربه‌ای است (two hit) یعنی دو جهش در RB



شکل ۵-۶. نقش RB در تنظیم نقطه بازرسی $G1 \rightarrow S$ در چرخه سلولی. RB هیپوفسفریله که با عوامل رونویسی E2F به صورت کمپلکس در آمده، به DNA اتصال یافته و عوامل بازآرایی کروماتین (هیستون داستیلاز و هیستون متیل ترانسفراز) را فرا خوانده و رونویسی ژن‌هایی را که محصولات آنها برای مرحله S چرخه سلولی ضروری است، مهار می‌کند. زمانی که RB توسط کمپلکس‌های سیکلین CDK4/D، سیکلین CDK6/D، سیکلین CDK2/E فسفریله می‌گردد، E2F را رها می‌کند. سپس، E2F رونویسی ژن‌های مرحله S را فعال می‌کند. مهارکننده‌های CDK، فسفریلاسیون RB را مهار می‌کنند، به علت این که آنها کمپلکس‌های سیکلین / CDK را غیرفعال می‌سازند. تقریباً همه سلول‌های سرطانی به دلیل جهش در یکی از چهار ژنی که فسفریلاسیون RB را تنظیم می‌کنند، در تنظیم نقطه بازرسی $G1 \rightarrow S$ اختلال نشان می‌دهند. این ژن‌ها RB، CDK4، سیکلین D و CDKN2A [P16] می‌باشند. EGF، فاکتور رشد اپیدرمی، PDGF، فاکتور رشد مشتق از پلاکت.

MDM2 متصل می‌باشد. در صورت وقوع آسیب DNA حسگرهایی مثل پروتئین کیناز ATM (آتاکسی تلانژکتازی)

رونویسی دیگری مثل عوامل رونویسی اختصاصی عضله، چربی و ملانوسیت و ماکروفاژ متصل می‌گردد. بنابراین RB کنترل پیشرفت چرخه سلولی را در $G1$ با تمایز سلولی همراه می‌کند. **نکته مهم:** در همه سرطان‌ها خود RB دچار جهش نمی‌شود، بلکه ممکن است جهش در سایر ژن‌های کنترل کننده فسفریلاسیون RB رخ دهد.

- مثلاً جهش در CDK4 یا بیان بیش از حد سیکلین D باعث تسهیل فسفریلاسیون و غیرفعال شدن RB می‌گردد. تقویت یا جابجایی ژن سیکلین D1 منجر به بیان بیش از حد سیکلین D می‌گردد.

- غیرفعال شدن ژن‌های کد کننده CDK1 موجب برداشتن ترمز از فعالیت CDK/سیکلین می‌گردد و چرخه سلولی را پیش می‌برد.

- ژن CDKN2A که یک مهارکننده CKD به نام P16 را کد می‌کند نیز در صورت جهش باعث التواء تومور می‌شود. **نکته مهم:** در اکثر سلول‌های سرطان حداقل یکی از چهار تنظیم کننده کلیدی چرخه سلولی جهش پیدا می‌کنند (1 P16، 2 سیکلین D، 3 CDK4، 4 RB).

نکته مهم: در سرطان‌های ناشی از ویروس‌های انکوژن خاص، پروتئین‌های ویروس مستقیماً RB را هدف قرار می‌دهند. مثلاً پروتئین E7 ویروس HPV به شکل RB هیپوفسفریله متصل می‌گردد و از مهارکردن عوامل رونویسی E2F جلوگیری می‌کند. بنابراین عملکرد RB حذف می‌شود و رشد کنترل نشده سلول رخ می‌دهد.

ژن TP53: نگهبان ژنوم

ژن سرکوبگر تومور TP53 که پروتئین P53 را کد می‌کند شایع‌ترین ژن جهش یافته در سرطان‌های انسان است. پروتئین P53 فاکتور رونویسی است که از سه مسیر باعث مهار تغییر شکل و رشد سلول می‌شود:

۱ - فعال کردن توقف در چرخه سلولی (سکون یا Quiescence سلول)

۲ - التواء توقف دائمی چرخه سلولی (که پیری نام دارد)

۳ - التواء آپوپتوز سلول

انواعی از استرس‌ها مثل آنوکسی، فعالیت فاکتورهای رشد (مثل Myc و RAS) و آسیب DNA باعث تحریک P53 می‌شوند.

P53 طبیعی نیمه عمر کوتاهی دارد (۲۰ دقیقه) چرا که با

اکتیوین‌ها می‌باشند.

$TGF-\beta$ مهار کننده قوی تکثیر در سلول‌های اپی‌تلیال، اندوتلیال و خونساز می‌باشد و فرآیندهای سلولی را با اتصال به مجموعه گیرنده‌های ۱ و ۲ $TGF-\beta$ کنترل می‌کند. فعال شدن این گیرنده‌ها باعث فعال کردن رونویسی CDKI ها و غیرفعال شدن ژن‌های پیش‌برنده رشد مثل Myc و CDK4 می‌شود. اثرات آن در سرطان عبارتند از:

(A) جهش در گیرنده نوع II، از $TGF-\beta$ (مولکول SMAD) باعث سرطان کولون، معده و اندومتر می‌شود.
(B) غیرفعال شدن SMAD4 در سرطان پانکراس دیده می‌شود.

(C) اختلال در مسیرهای پایین دست $TGF-\beta$ مثل حذف P21 یا بیان بیش از حد MDM2 در برخی سرطان‌های دیگر رخ می‌دهد.

نکته مهم: در بسیاری از سرطان‌ها سیگنال $TGF-\beta$ تبدیل سلول اپی‌تلیال به مزانشیم را القا می‌کند که باعث افزایش توانایی مهاجرت و تهاجم و متاستاز می‌گردد.

مهار تماسی APC و $NF2$

در سلول‌های طبیعی در محیط کشت وقتی ردیف‌های تک‌لایه سلولی تشکیل شوند فرآیند تکثیر متوقف می‌شود که این امر به دلیل مهار تماسی است. علت مهار تماسی پروتئین‌های غشایی کادهرین هستند. کادهرین E (اپی‌تلیال) واسطه اتصال سلول به سلول در اپی‌تلیوم است. حفظ مهار تماسی توسط E کادهرین دو مکانیسم دارد:

(A) ژن سرکوبگر تومور $NF2$ که محصول آن نوروفیبرومین نام دارد (مرلین) در پایین دست کادهرین E قرار دارد و باعث مهار اتصالی می‌شود. بنابراین جهش هموزیگوت $NF2$ در رده سلولی زایا عامل تومورهای عصبی است مثل نوروفیبروماتوز نوع ۲.
(B) E کادهرین توانایی اتصال به بتاکانتین دارد که یک جزء کلیدی مسیر ارسال پیام Wnt است و در آرایش سلول‌های اپی‌تلیال خصوصاً در روده‌ها دخالت دارد و باعث مهار تماسی می‌گردد.

APC یک ژن سرکوبگر تومور است که یک پروتئین سیتوپلاسمی تولید می‌کند که عملکرد آن القای تخریب بتاکانتین است. بتاکانتین جزء اصلی مسیر Wnt است. Wnt ها فاکتورهای محلول هستند که به گیرنده Wnt متصل شده و از تجزیه بتاکانتین توسط APC جلوگیری می‌کنند. بنابراین بتا

فعال شده و P53 را از MDM2 جدا می‌کنند و در نتیجه نیمه عمر P53 بالا رفته و باعث تحریک رونویسی ژن‌های هدف می‌شوند.

مسیرهای طبیعی مهار رشد سلول توسط P53 عبارتند از:
۱- **توقف چرخه سلولی** به عنوان پاسخ به آسیب DNA. در انتهای G_1 ، ژن CDK1 رونویسی شده و CDKN1A (P21) تولید می‌کند که این مسیر وابسته به P53 است. پروتئین P21 کمپلکس سیکلین - CDK را مهار کرده و از فسفریلاسیون RB جلوگیری می‌کند و سلول‌ها را در مرحله G_1 نگه می‌دارد. P53 ژن‌های ترمیم کننده آسیب DNA را نیز القا می‌کند. اگر آسیب ترمیم نشود P53 آپوپتوز را القا می‌کند.
۲- **القاء پیری**، پیری توقف دائمی چرخه سلول است. P53 باعث تغییرات کلی کروماتین شده و با فعال شدن P53 یا RB یا CDKI پیری رخ می‌دهد.

۳- **افزایش بیان ژن‌های پیش‌آپوپتوزی** مثل BAX و PUMA که آخرین مکانیزم محافظت در برابر ننوپلاسم است.
نکته مهم: ۷۰٪ سرطان‌های انسانی دچار نقص در TP53 هستند و بقیه موارد نیز نقایص در بالادست و یا پایین دست ژن TP53 دارند.

در اکثر موارد جهش در هر دو آلل P53 می‌باشد. در برخی موارد ژن TP53 سالم است ولی به دلیل تقویت MDM2 عملکرد آن از دست می‌رود مثلاً در سارکوم‌ها.

- سندرم لی فرومنی (Li fraumeni): این افراد یک آلل جهش یافته TP53 را به ارث می‌برند و آنها را مستعد تومور می‌کند. چرا که فقط یک ضربه اضافی برای غیرفعال شدن آلل دوم ضروری است. این افراد در سن ۵۰ سالگی با احتمال ۲۵ برابری ایجاد تومورهای بدخیم مواجهند. طیف تومورهای آنها وسیع است و شامل سارکوم، سرطان پستان، لوسمی، تومور مغزی و کارسینوم کورتکس آدرنال هستند. تومورها در این بیماران در سن پایین‌تر و با تعداد بیشتر هستند.

نکته: ویروس‌های انکوژن DNA دار می‌توانند TP53 را هم غیرفعال کنند. مثلاً پروتئین‌های ویروس پولیوما و هپاتیت B به P53 طبیعی اتصال یافته و مانع فعالیت حفاظتی آن شوند.

مسیر عامل رشد تغییر شکل دهنده بتا ($TGF-\beta$)

$TGF-\beta$ معروفترین مولکولی است که سیگنال‌های ضد تکثیر را به سلول القا می‌کند. این مولکول عضوی از فاکتورهای رشد است که شامل خانواده پروتئین مورفوژنیک استخوان (BMP) و

برخی از نقاط مهم ارتباط فاکتورهای رشد و متابولیسم سلولی عبارتند از:

۱ - **ارسال سیگنال گیرنده فاکتور رشد**: فاکتور رشد علاوه بر ارسال سیگنال به هسته، پیام‌هایی ایجاد می‌کند که باعث افزایش جذب گلوکز و مهار فعالیت پیروات کیناز (مرحله آخر مسیر گلیکولیز) می‌شود. این امر باعث ساخت واسطه‌های بالادست گلیکولیز می‌شود که برای سنتز DNA و RNA پروتئین به کار می‌روند.

۲ - **ارسال سیگنال RAS**: سیگنال‌های پایین‌دست RAS، فعالیت ناقلین گلوکز و آنزیم‌های گلیکولیز را افزایش می‌دهند و بنابراین باعث افزایش گلیکولیز می‌شوند. همچنین شانت مسیر میتوکندری را به سمت تولید لیپید و پروتئین می‌برند.

۳ - **Myc**: مسیرهای رشد بیان فاکتور رونویسی Myc را افزایش می‌دهند که باعث افزایش متابولیسم و رشد سلولی می‌شود، مثلاً از طریق مسیر مربوط به آنزیم‌های گلیکولیز و گلوتامیناز. گلوتامیناز برای مصرف گلوتامین در میتوکندری ضروری است، زیرا گلوتامین منبع اصلی ریشه‌های کربن برای ساخت اجزای سلول است.

نکته مهم: در حالت طبیعی ژن‌های سرکوبگر تومور اثرات گیرنده‌های رشد را مهار می‌کنند. مثلاً ژن‌های NF1 و PTEN روی سیگنال‌های پایین‌دست فاکتور رشد و RAS اثر کرده و اثر وارپورگ را مهار می‌کنند. P53 نیز ژن‌های هدفی را افزایش می‌دهد که جذب گلوکز و گلیکولیز و لیپوژن و تولید NADPH را مهار می‌کنند.

دو ارتباط مهم دیگر بین متابولیسم سلولی و سرطان وجود دارند که عبارتند از اتوفاژی و انکومتابولیت‌ها.

اتوفاژی

وضعیت کمبود شدید مواد غذایی است که در آن سلول رشد خود را متوقف کرده و ارگانل‌های خود و پروتئین‌ها و غشاهای خود را به عنوان منبع انرژی می‌خورد و به این ترتیب سلول زنده می‌ماند.

ولی سلول‌های سرطان، بدون القای اتوفاژی در شرایط محیطی کمبود غذایی زنده می‌مانند. بنابراین در سلول سرطانی مسیرهای القاکننده اتوفاژی دچار اختلال هستند. ژن‌های القاکننده اتوفاژی از نوع ژن‌های سرکوبگر تومور هستند. البته سلول‌های سرطانی می‌توانند گاهی از اتوفاژی برای

کاتنین وارد هسته شده و رونویسی را فعال می‌کند و باعث کاهش مهار تماسی می‌گردد. در سلول‌های طبیعی و خاموش، بتاکاتنین سیتوبلاسمی توسط APC تجزیه می‌شود. بنابراین از دست رفتن APC باعث مهار تجزیه بتاکاتنین و فعالسازی نامتناسب Wnt شده و کاهش مهار پاسخ تماسی ایجاد می‌گردد. این موضوع در بیماری ارثی پولیپوز آدنوماتوز کولون (APC) رخ می‌دهد و این بیماران دارای پولیپ‌های آدنومی فراوان در کولون هستند که احتمال بدخیمی زیاد دارند.

همچنین جهش در APC باعث افزایش رونویسی سیکلین D₁ و Myc و افزایش تنظیم‌کننده‌های رونویسی TWIST و SLUG می‌گردد که بیان E کاده‌رین را سرکوب کرده و باعث کاهش مهار تماسی می‌گردند.

نکته مهم: در ۷۰ تا ۸۰ درصد سرطان‌های تک‌گیر کولون جهش APC دیده می‌شود و در بقیه موارد جهش‌های فعال‌کننده بتاکاتنین نشان می‌دهند که سلول‌ها را در برابر عمل APC مقاوم می‌کند.

تغییر متابولیسم سلولی

حتی با وجود اکسیژن فراوان، سلول‌های سرطانی شکل خاصی از متابولیسم دارند که با سطوح بالای جذب گلوکز و افزایش تبدیل گلوکز به لاکتوز (تخمیر) از طریق مسیر گلیکولیز مشخص می‌شود. این پدیده **اثر وارپورگ** نام دارد.

گلیکولیز هوازی تنها ۲ مولکول ATP به ازای هر مولکول گلوکز تولید می‌کند ولی فسفوریلاسیون اکسیداتیو ۳۶ مولکول ATP به ازای هر مولکول گلوکز تولید می‌کند.

ولی نکته مهم این است که گلیکولیز هوازی مواد متابولیک واسطه‌ای را در اختیار سلول‌های توموری سریعاً تقسیم شونده قرار می‌دهد که برای تولید اجزای سلولی مورد نیازند، در حالی که این کار در فسفوریلاسیون اکسیداتیو رخ نمی‌دهد. بنابراین سلول سرطانی برای تأمین اجزایی مثل DNA، RNA، پروتئین‌ها و لیپیدها و ارگانل‌ها نیاز به گلیکولیز دارد.

برنامه‌ریزی مجدد و متابولیسم در سلول، توسط آبشارهای پیام‌رسان در پایین‌دست گیرنده فاکتور رشد ایجاد می‌شود. این مسیرها در اثر جهش در انکوژن‌ها و ژن‌های سرکوبگر توموری دچار اختلال می‌شود. در حالت طبیعی در سلول، گلیکولیز هوازی زمانی که سلول رشد نمی‌کند متوقف می‌گردد، ولی در اثر جهش‌های فوق در سلول سرطانی گلیکولیز هوازی ادامه می‌یابد.

اکتسابی و تغییرات بیان ژنی ایجاد می‌شود که اجزای مسیر داخلی آپوپتوز را از کار می‌اندازند و یا تعادل فاکتورهای تنظیم کننده را به نفع بقای سلولی در مواجهه با استرس‌های درونزا تغییر می‌دهند.

در ابتدا خلاصه‌ای از مسیر داخلی آپوپتوز:

تعادل غشای خارجی میتوکندری توسط سه گروه پروتئین کنترل می‌شود.

۱- اعضای پیش آپوپتوزی BAK و BAX از خانواده Bcl₂
۲- اعضای ضد آپوپتوزی خانواده Bcl₂ مثل MCL-1 و Bcl-XL

۳- پروتئین‌های BH₃-only که شامل BAD و BID و PUMA هستند و تعادل بین دو گروه قبلی را تغییر داده و از طریق خنثی کردن اعمال پروتئین‌های ضد آپوپتوزی به سمت القای آپوپتوز می‌برند.

فعالیت BAK و BAX باعث ورود سیتوکروم C از میتوکندری به سیتوزول شده و در آنجا با APAF1 متصل و کاسپاز ۹ را فعال می‌کند که کاسپاز ۹ کاسپاز ۳ را شکسته و آن را فعال می‌کند.

البته پروتئین‌های دیگری به نام مهارکننده آپوپتوز (IAP) با اتصال به کاسپاز ۹ عمل می‌کنند و باعث مهار آپوپتوز می‌شوند. با توجه به مسیرهای فوق، مکانیسم‌های اصلی فرار از آپوپتوز در سلول سرطانی عبارتند از:

۱- از دست رفتن عملکرد TP53. TP53 مستقیماً روی PUMA که عضو پیش آپوپتوزی BH₃-only از خانواده Bcl₂ است عمل می‌کند. بنابراین وقوع جهش در TP53 باعث مهار PUMA و مهار آپوپتوزی می‌شود.

۲- بیان بیش از حد اعضای ضد آپوپتوز خانواده Bcl₂. مثلاً در لنفوم فولیکولر که جابجایی ۱۸ و ۱۴ رخ می‌دهد که Bcl₂ روی کروموزوم ۱۸ را به ژن زنجیره سنگین ایمونوگلوبین روی کروموزوم ۱۴ منتقل می‌کند. در نتیجه Bcl₂ بیش از حد بیان می‌شود و باعث مهار آپوپتوز لنفوسیت‌ها می‌گردد. در اینجا عمدتاً کاهش مرگ سلولی وجود دارد تا تکثیر زیاد سلولی و بنابراین لنفوم فولیکولر دارای رشدی آهسته است. در لوسمی لنفوسیتی مزمن فقدان بیان miRNA خاص که باعث کاهش بیان Bcl₂ در حالت طبیعی می‌شوند، باعث افزایش بیش از حد Bcl₂ می‌شود.

نکته: در سرطان‌های ریه و پستان تقویت ژن MCL-1 از اعضای ضد آپوپتوزی خانواده Bcl₂ رخ می‌دهد.

تبدیل به وضعیت خاموشی (Dormant) استفاده کنند. در این وضعیت سکون (hibernation) متابولیک وجود دارد و سلول برای مدت طولانی در شرایط سخت زنده می‌ماند. بنابراین اتوفازی می‌تواند دوست یا دشمن یک تومور باشد.

انکومتابولیسم

گروه دیگر تغییرات ژنتیکی، جهش در آنزیم‌های چرخه کربس هستند. که مهم‌ترین آنها جهش ایزوسیترات دهیدروژناز (IDH) است. این یک ماده انکومتابولیت است، یعنی مولکول‌های کوچکی که به طور مستقیم به وضعیت تغییر شکل یافته سلول کمک می‌کنند.

مراحل مسیر انکوژنیک IDH عبارتند از:

۱- IDH جهشی را کسب می‌کند که منجر به جایگزینی اسیدهای آمینه خاص می‌شود. بنابراین توانایی عملکرد خود به عنوان IDH را از دست داده و فعالیت آنزیمی جدیدی را کسب می‌کند که تولید ۲ هیدروکسی گلوکاترات را کاتالیز می‌کند.

۲- ۲ هیدروکسی گلوکاترات مهارکننده چند آنزیم دیگر است که اعضای خانواده TET هستند مثل TET2.

۳- TET2 متیلاسیون DNA را تنظیم می‌کند. از دست رفتن TET2 منجر به متیلاسیون غیرطبیعی DNA و تغییرات اپی ژنتیک می‌شود.

۴- متیلاسیون غیرطبیعی منجر به بیان ناصحیح ژن‌های سرطانی می‌شود که باعث تومورزایی می‌شوند.

بنابراین، IDH جهش یافته با تولید ۲ هیدروکسی گلوکاترات به عنوان یک انکوپروتئین عمل می‌کند و سر دسته انکومتابولیت‌ها است.

نکته مهم: جهش IDH در سرطان‌های زیر دیده می‌شود: کلانژیوکارسینوم، گلیوما، لوسمی میلوئید حاد و سارکوم‌ها

فرار از مرگ سلولی

سلول‌های توموری دارای جهش‌هایی در ژن‌های تنظیم آپوپتوز هستند که آنها را در برابر آپوپتوز مقاوم می‌کند.

آپوپتوز دو مسیر دارد:

۱- مسیر داخلی یا میتوکندریایی که توسط کمبود فاکتورهای رشد و آسیب DNA آغاز می‌شود.

۲- مسیر خارجی که توسط رسپتور مرگ FAS و لیگاند FAS القا می‌شود.

- فرار از آپوپتوز در سلول سرطانی توسط جهش‌های

باشد نمی‌تواند از ۱ تا ۲ میلی‌متر بزرگ‌تر شود، مگر اینکه دارای رگ گردد. زیرا تومورها نیز به مواد غذایی و اکسیژن نیاز دارند. بنابراین سرطان‌های در حال رشد باعث تحریک آنژیوژن می‌شوند. تولید عروق جدید دو اثر دارد:

- ۱ - خون‌رسانی مواد غذایی و اکسیژن را تأمین می‌کند.
- ۲ - سلول‌های اندوتلیومی جدید با ترشح IGF (فاکتور رشد انسولینی) و PDGF رشد سلول‌های مجاور را تحریک می‌کند. البته عروق توموری کاملاً طبیعی نیستند، بلکه دارای نشت بوده و متسع هستند و الگوی بدون نظم دارند.

آنژیوژن تومور در اثر تعادل عوامل رگزا و عوامل مهار آنژیوژن کنترل می‌شود. اکثر تومورها در مراحل اولیه القای آنژیوژن نمی‌کنند. ولی به دلیل کمبود مواد مغذی پس از چند سال سوئیچ آنتی‌ژنی پیدا می‌کنند. یعنی افزایش تولید مولکول‌های آنژیوژن و یا از دست رفتن مهارکننده‌های آنژیوژن رخ می‌دهد. این فاکتورها توسط خود سلول توموری یا سلول‌های التهابی یا استروما، تولید می‌شوند.

نکته مهم: پروتئازهای تولید شده توسط تومور باعث آزاد شدن bFGF پیش رگزا از ماتریکس خارج سلول شوند. در مقابل اندواستاتین و آنژیوستاتین به عنوان مهارکننده آنژیوژن بر اثر شکست کلاژن و پلاسمینوژن ایجاد می‌شوند، که دارای اثرات مهارکننده آنژیوژن هستند.

تعادل عوامل رگزا و ضد رگزا توسط عوامل زیر تأثیر می‌پذیرد:

- ۱ - هیپوکسی، HIF-1 α را تثبیت می‌کند که سبب رونویسی سایتوکاین‌هایی مثل VEGF می‌شود که باعث تکثیر اندوتلیوم می‌شوند.

۲ - جهش‌های سرکوبگر تومور و آنکوژن‌ها نیز تعادل را به سمت رگزایی می‌برند. مثلاً P53 در حالت طبیعی بیان مولکول ضد رگزایی ترومبوسپوندين ۱ را تحریک و بیان VEGF را سرکوب می‌کند. بنابراین جهش در P53 باعث تحریک رگزایی می‌گردد.

۳ - رونویسی از VEGF توسط مسیر MAP-RAS کیناز تحریک می‌شود و بنابراین جهش‌های کسب عملکرد در RAS یا Myc باعث تولید VEGF می‌گردد.

نکته مهم: امروزه از عوامل ضد رگزایی به عنوان عوامل دارویی سرطان استفاده می‌شود و مثلاً داروی bevacizumab یک آنتی‌بادی مونوکلونال بوده که فعالیت VEGF را خنثی می‌کند و برای درمان سرطان تأیید شده است.

نکته مهم: داروهای مهارکننده MDM2 باعث افزایش فعالیت P53 می‌شوند که می‌تواند باعث القاء آپوپتوز شده و در انواعی از سارکوم‌ها مؤثر باشد.

داروهایی که فعالیت پروتئین‌های BH3-only را تقلید می‌کنند و فعالیت اعضای ضد آپوپتوزی خانواده Bcl2 را مهار می‌کنند، نیز به عنوان درمان علیه لوسمی لنفوسیتی مزمن بکار می‌روند.

ظرفیت تکثیر نامحدود (جاودانگی) سرطان

سلول‌های توموری برخلاف سلول طبیعی قادر به تکثیر نامحدودند. سلول‌های طبیعی انسان حداکثر ظرفیت ۷۰ بار تقسیم دوتایی دارند و بعد از آن وارد مرحله پیری می‌شوند. علت این امر کوتاه‌شدن تلومرها است، یعنی ماشین ترمیم DNA تلومرهای کوتاه را به عنوان شکست DNA شناسایی کرده و با واسطه P53 و RB باعث القاء آپوپتوز می‌شوند. بنابراین در سلول‌های توموری فقط مهار رشد کافی نیست، بلکه باید سلول‌ها به شیوه‌ای از پیری سلولی و بحران میتوزی فرار کنند. اگر تلومراز در طی بحران سلول فعال شود دوباره سلول حفظ می‌شود. سلول دو راه برای این کار دارد:

۱ - تلومرازها در سلول‌های سوماتیک طبیعی غایب هستند ولی در سلول‌های بنیادی طبیعی فعالند. در اکثر سرطان‌ها آنزیم تلومراز افزایش می‌یابد و باقی‌ماندن تلومر دیده می‌شود.

۲ - برخی از تومورها دارای مکانیسم طولانی کردن آلترناتیو تلومرها هستند که وابسته به نوترکیبی DNA می‌باشد. **نکته:** در تبدیل آدنوم کولون به کارسینوم کولون در ابتدا ناپایداری ژنوم با فعالیت کم تلومراز دیده می‌شود، ولی در مراحل بعدی کاربو تیپ‌های پیچیده با فعالیت بالای تلومراز دیده می‌شود.

نکته: در صورت وقوع جهش در TP53 یا RB، انتهای کروموزوم‌ها به هم متصل می‌شود که این امر باعث تشکیل کروموزوم‌های دی‌ستریک می‌شود که در مرحله آنافاز جدا شده و باعث شکست‌های جدید در DNA دورشته‌ای می‌گردد. ناپایداری ژنومی حاصل از چرخه تکراری پل زدن - اتصال - شکست باعث بحران میتوزی و آپوپتوز وسیع می‌گردد. اگر در هنگام بحران میتوزی سلول تلومراز را فعال کند چرخه فوق قطع شده و سلول زنده می‌ماند.

ایجاد آنژیوژن پایدار

حتی اگر تومور توپر دارای تمام انحرافات و جهش‌های ژنتیکی

جدید اتصال می‌گردد که اتصال و مهاجرت سلول سرطانی را تسهیل می‌کند.

(D) مرحله نهایی تهاجم، حرکت سلول از میان غشاء پایه و ماتریکس است. مهاجرت با واسطه سایتوکاین‌های زیادی انجام می‌شود که عملکرد نهایی همه آنها اثر روی اکتین اسکلت سلولی است. تولید عوامل حرکتی اتوکرین از سلول‌های توموری باعث مهاجرت سلول‌ها می‌شود.

فرآورده‌های شکستن ماتریکس مانند کلاژن و لامینین و برخی عوامل رشد مثل عوامل شبه انسولینی ۱ و ۲ نیز فعالیت کموتاکتیک برای سلول‌های توموری دارند.

سلول‌های استرومایی عوامل اجرایی پاراکرین مثل عامل رشد هپاتوسیت/ عامل پخش کننده (HGF/SCF) تولید می‌کنند که به تومور اتصال می‌یابد و باعث تحرک سلول می‌شود. به عنوان مثال در گلیوبلاستوم مولتی‌فورم غلظت HGF/SCF بالا می‌رود.

۲ - انتشار عروقی و لانه‌گزینی (homing) سلول‌های توموری

روزانه از سلول‌های توموری تعدادی پخش می‌شوند که برخی به صورت منفرد و برخی به صورت توده آمبولی عروقی هستند. هم سلول توموری و هم DNA آنها در جریان خون قابل شناسایی هستند. چند فاکتور توانایی انتشار عروقی را محدود می‌کند که عبارتند از: سلول‌های ایمنی میزبان در خون و همچنین سلول‌های ایمنی موجود در بافت میزبان دوم و فقدان حمایت استرومایی بافت دوم.

- مفهوم نهفتگی تومور به معنای وجود میکرومتاستازهای بدون پیشرفت در تومورهای ملانوم و کارسینوم پستان و پروستات است. این نهفتگی آخرین دفاع علیه بیماری متاستاتیک است.

منطقه‌ای که متاستاز در آن ظاهر می‌شود به دو فاکتور مرتبط است.

(الف) موقعیت آناتومیک و درناژ عروقی تومور اولیه

(ب) تمایل تومورهای خاص به بافت‌های خاص

اکثر متاستازها در اولین بستر مویرگی رخ می‌دهند، بنابراین **کبد و ریه** شایع‌ترین مکان‌های متاستاز هستند. تمایل به ارگان‌های خاص می‌تواند به دلایل زیر باشد.

(A) مولکول‌های چسبندگی سلول‌های توموری دارای لیگاندی هستند که روی اندوتلیال سلول‌های هدف بیان

توانایی تهاجم و متاستاز

تهاجم و متاستاز دلایل اصلی ناخوشی و مرگ ناشی از سرطان هستند و توسط تعاملات بین سلول سرطان و ماتریکس خارج سلولی و استروما تعیین می‌شوند.

مراحل تهاجم به صورت تهاجم موضعی، گسترش به عروق و لنفاتیک، انتقال در سیستم عروقی، خروج از رگ‌ها، تشکیل میکرومتاستازها و رشد میکرومتاستازها و تبدیل به تومور ماکروسکوپی می‌باشد.

آبشار متاستازی دارای ۳ مرحله است:

۱) تهاجم به ماتریکس خارج سلولی

تهاجم به ECM آبشار متاستاز را شروع می‌کند که دارای مراحل زیر است:

(A) شل شدن ارتباطات بین سلولی در سلول‌های توموری. چرا که در سلول‌های توموری عملکرد E کاده‌رین از دست می‌رود که با بر اثر جهش در E کاده‌رین و یا افزایش بیان بتا کاتنین و یا بیان نامتناسب عوامل رونویسی SNAIL و TWIST که بیان E کاده‌رین را سرکوب می‌کنند صورت می‌گیرد.

(B) تجزیه موضعی غشاء پایه و بافت همبند بینابینی هم سلول‌های توموری و هم استروما و فیبروبلاست‌ها و سلول‌های التهابی باعث تولید پروتازها می‌شوند. این پروتازها شامل MMP (متالوپروتئینازهای ماتریکس) و کاتپسین D و فعال کننده اروکیناز پلاسمینوژن هستند. MMP-9 یک ژلاتیناز است و همچنین باعث شکست کلاژن نوع IV موجود در غشاء پایه می‌شود و همچنین باعث آزاد شدن VEGF از ماتریکس خارج سلولی می‌شود.

البته به صورت همزمان سطح مهارکننده‌های متالوپروتئیناز نیز کاهش می‌یابد.

نکته مهم: تومورهای خوش خیم پستان و کولون و معده فعالیت کلاژناز نوع IV را به میزان کم ولی تومورهای بدخیم فعالیت زیاد آن را نشان می‌دهند.

(C) تغییر در اتصال سلول توموری به پروتئین‌های ECM در حالت طبیعی سلول‌های اپی‌تلیومی به لامینین و کلاژن غشاء پایه چسبیده‌اند و از دست رفتن این چسبندگی باعث القای آپوپتوز می‌شود. ولی سلول‌های تومور نسبت به این موضوع مقاومت دارند. همچنین تغییرات ماتریکس تهاجم و متاستاز را تسهیل می‌کند. تجزیه پروتئین‌های غشاء پایه مثل کلاژن نوع IV و لامینین توسط MMP-2 یا MMP-9 باعث ایجاد محل‌های

می‌شوند.

(B) کموکاین‌ها، بسیاری از سرطان‌ها گیرنده کموکاین CXCR4 را بیان می‌کنند که در خروج سلول‌های توموری مثلاً در سرطان پستان از جریان خون نقش دارند.

(C) بافت هدف باید زمینه مناسبی برای سلول توموری باشد. بنابراین عضلات اسکلتی و طحال به ندرت مناطق گیرنده متاستاز هستند.

نکته بسیار مهم: کارسینوم پروستات ترجیحاً به استخوان انتشار می‌یابد. کارسینوم ریه به غدد آدرنال و مغز انتشار می‌یابد. نوروبلاستوم‌ها به کبد و استخوان انتشار می‌یابد.

۳ - متاستاز

برخی تومورهای بیشتر از بقیه متاستاز می‌دهند. متاستاز تفاوت ذاتی تومورهاست. مثلاً کارسینوم سلول کوچک ریه همیشه به مناطق دوردست متاستاز می‌دهد، ولی کارسینوم سلول بازال پوست به ندرت متاستاز می‌دهد.

دو نظریه در مورد متاستاز وجود دارد.

۱ - سلول‌های تومور در حال رشد جهش‌هایی را جمع می‌کنند که برای متاستاز لازم است.

۲ - توانایی متاستاز در همان مراحل اولیه پیدایش تومور کسب می‌شود.

البته شدت آزیوژنز و ماهیت استرومای تومور و حضور سلول‌های ایمنی نیز بر متاستاز اثر دارند. به نظر می‌رسد ژن‌هایی وجود دارند که کنترل برنامه‌های بیان ژن‌های متاستاز را افزایش می‌دهند. برخی از مهم‌ترین ژن‌های تعیین‌کننده متاستاز SNAIL و TWIST نام دارند. اینها عوامل رونویسی بوده و باعث تبدیل اپی‌تلیوم به مزانشیم می‌شوند.

در جریان این تبدیل در کارسینوم‌ها، نشانگرهای خاص مثل E کادهرین کاهش یافته و نشانگرهای دیگر مثل ویمنتین و اکترین عضله صاف افزایش می‌یابند. این تغییرات باعث تبدیل شکل چندوجهی سلول اپی‌تلیوئید به شکل مزانشیمی دوکی همراه با افزایش تولید آنزیم‌های پروتئولیتیک می‌شوند که به این ترتیب تهاجم و متاستاز آسان می‌شود.

نکته مهم: از دست رفتن بیان E کادهرین حادثه اصلی در تبدیل اپی‌تلیال به مزانشیمال است و بنابراین ژن‌های SNAIL و TWIST باعث سرکوب بیان E کادهرین می‌شوند.

فرار از پایش سیستم ایمنی

سلول‌های توموری در حالت طبیعی به عنوان ماده خارجی شناسایی و توسط سیستم ایمنی حذف می‌شوند.

اصول ارتباط سرطان و سیستم ایمنی عبارتند از:

۱ - سلول‌های سرطان انواع آنتی‌ژن‌هایی بیان می‌کنند که سیستم ایمنی میزبان را تحریک می‌کند و باعث مهار بروز سرطان می‌شوند.

۲ - در برخی موارد پاسخ ایمنی ناکارآمد است و به سلول سرطانی اجازه فرار از پاسخ‌های ضد توموری می‌دهد.

۳ - مکانیسم‌های فرار ایمنی و دستکاری ایمنی منجر به کشف ایمونوتراپی‌های جدید سرطان شده است.

آنتی‌ژن‌های توموری

علاوه بر جهش‌های محرک، جهش‌های رهگذر نیز در سرطان تجمع پیدا می‌کنند. این جهش‌ها ممکن است ناشی از عوامل محیطی مثل نور خورشید یا دود باشند. این جهش‌ها پروتئین‌های جدیدی به نام نئوآنتی‌ژن تولید می‌کنند که سیستم ایمنی آنها را قبلاً ندیده است. گاهی اوقات پروتئین‌های غیرجهش یافته بیان شده توسط سلول توموری می‌تواند پاسخ ایمنی میزبان را تحریک کند.

۱ - یکی از این آنتی‌ژن‌ها **تیروزیناز** است که در ملانوسیت‌های طبیعی و ملانوم بیان می‌شود و سیستم ایمنی می‌تواند به آن پاسخ دهد.

۲ - گروه دیگری **آنتی‌ژن سرطان - بیضه** است (Cancer-testis) است که توسط ژن‌هایی که در تمام بافت‌های بالغین بجز سلول زایای بیضه خاموش هستند کد می‌شوند. این پروتئین در بیضه حضور داشته ولی به دلیل عدم حضور مولکول MHC-I در اسپرم، در سطح سلول بیان نمی‌شود. بنابراین آنتی‌ژن اختصاصی تومور بوده و قادر به تحریک ایمنی ضد تومور هستند.

۳ - همچنین پروتئین‌های ویروسی که توسط ویروس‌های انکوژن بیان می‌شوند، توسط سلول‌های آلوده به ویروس DNA دار انکوژن بیان می‌گردند. مهم‌ترین این ویروس‌ها HPV و EBV هستند.

نکته مهم: سلول‌های T سیتوتوکسیک آنتی‌ژن‌های ویروسی را شناسایی می‌کنند و نقش مهمی در پایش ایمنی تومورها و کشتن سلول‌های آلوده به ویروس دارند.

خودایمنی مثل کولیت شوند. امروزه تلاش‌هایی برای تهیه واکسن‌های توموری با استفاده از نئوآنتی‌ژن‌های توموری صورت گرفته است. همچنین ایمونوتراپی سرطان نیز در حال گسترش است.

پیشرفته‌ترین نوع ایمونوتراپی، CTL‌های مشتق از بیماران می‌باشد که برای گیرنده‌های آنتی‌ژن کایمیریک (CAR) مهندسی شده‌اند. CARها دارای یک محدوده خارج سلولی متشکل از آنتی‌بادی هستند که به آنتی‌ژن توموری متصل می‌شوند و دارای یک محدوده داخل سلولی هستند که سیگنال را انتقال می‌دهند تا CTLها را فعال کنند.

نکته: سلول‌های T حاوی CAR، کشته‌های قوی هستند و در بیماران لوسمی لنفوبلاستیک حاد B پسرفت طولانی‌مدت ایجاد می‌کنند.

نکته مهم: مهارکننده‌های نقاط بازرسی اگر قبل از شیمی‌درمانی تجویز شوند و یا اگر در ترکیب با درمان‌های هدفدار علیه تومور تجویز شوند ممکن است مؤثرتر باشند.

عوامل تسریع‌کننده سرطان

علاوه بر ۸ خصوصیت اصلی ذکر شده دو ویژگی و توانمندی دیگر نیز باعث استعداد ابتلا و تسریع سرطان می‌شوند. (۱) ناپایداری ژنومی (۲) التهاب پیش‌برنده تومور.

۱- ناپایداری ژنومی به عنوان بانی بدخیمی

کanserها به طور کلی پیامد نادر جهش‌ها هستند، چرا که در حالت طبیعی سلول توانایی حس و ترمیم آسیب DNA را دارد. ولی افرادی که با نقایص وراثتی ژن‌های ترمیم‌کننده DNA متولد می‌شوند در معرض خطر بالای سرطان هستند. سه سیستم ترمیم DNA وجود دارند:

۱- ترمیم ناهمخوانی DNA (mismatch repair)

۲- ترمیم برش نوکلئوتیدی (base excision repair)

۳- ترمیم نو ترکیبی (recombination)

در اینجا برخی سندرم‌های ارثی ناشی از اختلالات ترمیم DNA بیان می‌شوند.

سندرم سرطان کولون غیر پولیپوزی ارثی (HNPCC)

در این سندرم نقایص در ژن‌های ترمیم ناهمخوانی وجود دارد. این بیماری با کارسینوم خانوادگی کولون که سکوم و کولون پروگزیمال را درگیر می‌کند مشخص می‌گردد.

پاسخ‌های ایمنی مؤثر نسبت به آنتی‌ژن‌های توموری

مرگ سلول سرطانی به دلیل رشد، استرس‌های متابولیک و هیپوکسی رخ می‌دهد و مرگ آنها باعث پاسخ ایمنی میزبان می‌شود چرا که سیگنال‌های خطر را آزاد می‌کند و این سیگنال‌ها ایمنی ذاتی از جمله فاگوسیت‌ها و سلول‌های ارائه‌کننده آنتی‌ژن را تحریک می‌کند. برخی از سلول‌های مرده توسط سلول‌های دندریتیک فاگوسیتوز شده و به گره‌های لنفاوی مهاجرت کرده و نئوآنتی‌ژن‌های توموری را بر روی مولکول‌های MHC بیان می‌کنند. این آنتی‌ژن‌ها سلول‌های $CD8^+$ را فعال می‌کنند. همچنین سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ تولیدکننده $IFN-\gamma$ نیز ماکروفاژها را فعال می‌کنند و در تخریب تومور مشارکت دارند.

فرار سرطان از سیستم ایمنی

ویرایش ایمنی سرطان برای توصیف توانایی سیستم ایمنی جهت انتخاب داروینی در زیرگروه‌های توموری استفاده می‌شود که قادر به فرار از ایمنی میزبان هستند.

سلول‌های توموری انواعی از تغییرات را برای فرار از پاسخ‌های سلول‌های لنفوسیت سیتوتوکسیک نشان می‌دهند. این تغییرات عبارتند از:

۱- جهش در β_2 میکروگلوبولین که از انسجام مولکول‌های MHC-1 جلوگیری می‌کند.

۲- مهار نقاط بازرسی ایمنی که به طور طبیعی برای حفظ تحمل به خودی و کنترل پاسخ ایمنی حیاتی هستند.

- یکی از مهم‌ترین نقاط بازرسی ایمنی پروتئینی به نام PD-L1 است (لیگاند مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی) که روی سطح سلول توموری بیان می‌شود. زمانی که PDL1 به رسپتور خود به نام PD-1 روی لنفوسیت CTL متصل می‌شود، این سلول‌ها پاسخ خود را از دست می‌دهند.

- نقطه بازرسی دیگری که توسط تومور فعال می‌شود CTLA4 روی سلول T است که باعث مهار عملکرد سلول T می‌شود.

کشف این نقاط بازرسی که ایمنی ضد تومور را خاموش می‌کنند، منجر به ایجاد آنتی‌بادی‌های درمانی شده است که این نقاط بازرسی را مسدود می‌کنند و باعث القاء پاسخ ایمنی می‌گردند.

از این نوع درمان در تومورهای توپر مثل ملانوم، سرطان ریه، مثانه و لنفوم هوچکین استفاده شده است. البته بیماران تحت درمان با این داروها ممکن است دچار بیماری‌های

DNA مثل خردل نیتروژنه و کم‌خونی همراه است.

شواهدی مربوط به نقش ژن‌های ترمیم DNA در کانسر ارثی پستان وجود دارد. جهش ردهٔ زایا در BRCA1 و BRCA2 ۵۰٪ موارد خانوادگی سرطان پستان را تشکیل می‌دهد.

در زنان ناقل جهش BRCA1 خطر کانسر پستان و سرطان اپی‌تلیال تخمدان و در مردان ناقل آن افزایش خطر سرطان پروستات دارند.

جهش در BRCA2 خطر سرطان پستان، تخمدان، پروستات، پانکراس، مجاری صفراوی، معده، ملانوسیت‌ها و لنفوسیت‌های B را زیاد می‌کند. BRCA1 و BRCA2 قسمتی از مسیر ترمیم DNA با روش نوترکیبی همولوگ هستند. سلول‌هایی که دچار نقص در این ژن‌ها هستند دچار شکست کروموزومی شده و آنوپلوئید می‌گردند.

نکته مهم: BRCA1 با پروتئین‌های دیگر مسیر نوترکیبی همولوگ و همچنین ATM کیناز متصل می‌گردد. BRCA2 نیز به RAD51 به عنوان یک پروتئین مورد نیاز برای نوترکیبی همولوگ متصل می‌گردد.

نکته مهم: برای ایجاد سرطان هر دو کپی BRCA1 و BRCA2 باید غیرفعال شوند.

نکته مهم: پیش‌سازهای سلول‌های B و T یک جفت محصولات ژنی RAG1 و RAG2 را بیان می‌کنند که نوترکیبی سگمان V(D)J را انجام داده و اجازهٔ یکپارچگی ژن‌های ایمونوگلوبین و گیرنده سلول T را می‌دهند. بعد از مواجهه با آنتی‌ژن، سلول‌های B بالغ یک آنزیم مخصوص به نام سیتوزین دآمیناز القا شده با فعالیت را بیان می‌کنند (AID) که باعث نوترکیبی کلاس ژن ایمونوگلوبولین و تنوع ایمونوگلوبولین از طریق هیپر موتاسیون سوماتیک می‌گردد. جهش در RAG1 و RAG2 و AID در تومورهای لنفوئیدی اهمیت زیادی دارند.

۲ - التهاب پیش‌برندهٔ تومور به عنوان بانی

بدخیمی

سلول‌های التهابی که در واکنش به تومور تجمع می‌یابند. ریز محیط تومور را تغییر می‌دهند و باعث علائم سیستمیک مثل خستگی و کم‌خونی می‌گردند. این اثرات ناشی از ارتباط سلول‌های التهابی و توموری یا اثرات سلول‌های التهابی بر استروما به ویژه فیبروبلاست‌های استرومای تومور و سلول‌های اندوتلیال باشد.

وقتی یک رشته DNA ترمیم می‌شود محصولات ژن‌های ترمیم ناهمخوانی به عنوان کنترل‌کننده صحت ترمیم عمل می‌کند، مثلاً اگر به جای جفت شدن A با T، جفت شدن G با T رخ دهد، آنها را ترمیم می‌کنند. بدون وجود این تصحیح‌ها، اشتباهات زیادی در DNA تجمع می‌یابند. حداقل ۴ ژن ترمیم‌کننده ناهمخوانی به عنوان عامل HNPCC شناخته شده است. هر فرد مبتلا یک ژن را به صورت ارثی دارد و نقص ژن دوم نیز به صورت اکتسابی در اپی‌تلیوم کولون کسب می‌شود.

یکی از یافته‌های اصلی در نقص ترمیم ناهمخوانی ناپایداری میکروساتلیت (MSI) است. میکروساتلیت‌ها توالی‌های تکراری یک تا ۶ نوکلئوتید در ژنوم هستند. در افراد طبیعی طول این توالی‌ها ثابت است ولی در افراد دچار HNPCC، ساتلیت‌ها ناپایدار شده و طول آنها کم یا زیاد می‌گردد.

نکته مهم: MSI در ۱۵٪ سرطان‌های تک‌گیر کولون نیز دیده می‌شود.

نکته مهم: HNPCC در ۲ تا ۴٪ سرطان‌های کولون دیده می‌شود.

گزرورما پیکمنتوزا (XP)

یک بیماری اتوزوم مغلوب ناشی از نقص در ترمیم DNA است. در حالت طبیعی اثر اشعه ماورای بنفش خورشید باعث اتصال متقاطع پیریمیدین‌ها شده و از تکثیر طبیعی DNA جلوگیری می‌کند. ولی این آسیب توسط ترمیم برش نوکلئوتید (nucleotide excision repair) اصلاح می‌گردد. اما در بیماران مبتلا به XP فقدان ارثی این سیستم ترمیم، باعث نقص در ترمیم DNA و افزایش خطر سرطان‌های پوستی می‌گردد.

بیماری‌های ناشی از نقص در ترمیم نوترکیبی DNA

بیماری‌های اتوزوم مغلوب مثل سندرم بلوم، آتاکسی تلانژکتازی و کم‌خونی فانکونی در این دسته هستند.

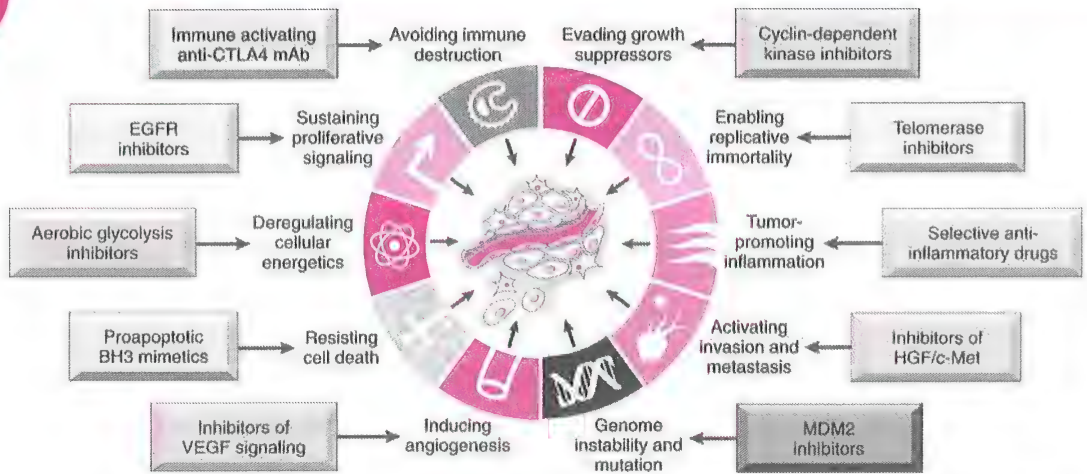
- سندرم بلوم با افزایش حساسیت DNA نسبت به عوامل

پروتوتابی یونیزان و نقایص تکاملی همراه است.

- آتاکسی تلانژکتازی با حساسیت به پروتوتابی یونیزان و

علائم عصبی همراه است. ژن جهش یافته در این بیماری ATM است که در حس آسیب DNA ناشی از پروتوتابی نقش دارد.

- آنمی فانکونی با تخریب DNA بر اثر عوامل متقاطع



شکل ۶-۶. هدف‌گیری‌های درمانی در شاه‌علامت‌های سرطان.

نکته مهم: مصرف آسپیرین و مهارکننده‌های COX-2 با کاهش خطر سرطان کولورکتال همراه هستند.

اتیولوژی سرطان

سه گروه عوامل کارسینوژن شناسایی شده‌اند:

- ۱ - مواد شیمیایی
- ۲ - انرژی تابشی
- ۳ - عوامل میکروبی

کارسینوژن‌های شیمیایی

۱ - **عوامل دارای فعالیت مستقیم:** که نیاز به تغییر برای کارسینوژن شدن ندارند مثل داروهای آلکیله کننده که برای درمان سرطان‌ها استفاده می‌شوند.

۲ - **عوامل دارای فعالیت غیرمستقیم:** مواد شیمیایی هستند که به تغییر متابولیک برای تبدیل شدن به کارسینوژن نیازمندند. (A) هیدروکربن‌های پلی‌سیکلیک حاصل از سوختن سوخت‌های فسیلی و مواد حیوانی و کباب کردن گوشت‌ها (B) بنزوپیرن ناشی از سوختن تنباکو در سرطان ریه و سرطان اسکروتوم مؤثر است. بنزوپیرن در بدن به اپوکساید تبدیل می‌گردد که با DNA و RNA و پروتئین‌ها به صورت کووالان ترکیب می‌گردد.

(C) آمین‌های آروماتیک و رنگ‌های آزو که باعث سرطان مثانه در کارگران صنایع رنگ آنیلین و لاستیک هستند.

این اثرات عبارتند از:

(A) آزادکردن فاکتورهای القاکننده تکثیر سلولی مثل EGF و پروتئازها توسط لکوسیت‌ها و یا سلول‌های استرومای تومور (B) حذف عوامل سرکوبگر رشد، پروتئازهای آزاد شده از سلول‌های التهابی می‌توانند مولکول‌های چسبندگی را تخریب کرده و باعث گسترش تومور شوند. (C) افزایش مقاومت به مرگ سلولی. جداسدن سلول‌های اپی‌تلیال از غشاء پایه منجر به شکل خاصی از مرگ سلولی به نام *anoikis* می‌گردد. اما ماکروفاژهای توموری از طریق بیان اینترگرین‌ها مانع از آپوپتیز می‌شوند. (D) آنژیوژنز به دلیل تولید فاکتور VEGF از سلول‌های التهابی

(E) تهاجم و متاستاز، پروتئازهای حاصل از ماکروفاژها باعث بازآرایی ماتریکس می‌شوند و تهاجم بافتی را تسریع می‌کنند. همچنین TNF و EGF مستقیماً باعث حرکت سلول‌های توموری شده و $TGF-\beta$ تولید شده از سلول‌های استرومایی باعث تبدیل اپی‌تلیال به مزانشیم می‌شوند. (F) فرار از تخریب ایمنی. عواملی مثل $TGF-\beta$ موجب فراخوانی سلول‌های T تنظیمی سرکوبگر و یا سرکوب عملکرد سلول‌های $CD8^+$ T می‌شوند.

(G) همچنین سرطان‌های پیشرفته دارای ماکروفاژهای $M2$ فعال هستند که موجب افزایش آنژیوژنز و رسوب کلاژن و تکثیر فیبروبلاست‌ها می‌شوند.

جدول ۵-۶: کارسینوژن‌های شیمیایی اصلی**کارسینوژن‌های دارای فعالیت مستقیم****عوامل آلکیل‌کننده**

بتا - پروپیولاکتون

دی‌متیل سولفات

دی‌اپوکسی بوتان

داروهای ضد سرطان (سیکلوفسفامید، کلرامبوسیل، نیتروز اوره و موارد دیگر)

عوامل آسب‌کننده

۱ - استیل - ایمیدازول

دی‌متیل کاربامیل کلرید

پروکارسینوژن‌هایی که به فعال‌شدن متابولیک نیاز دارند**هیدروکربن‌های آروماتیک پلی‌سیکلیک و هتروسیکلیک**

بنز (a) آنتراسن

بنز (a) پیرن

دی‌بنز (a, h) آنتراسن

۳ - متیل کلاترن

۷ و ۱۲ دی‌متیل بنز (a) آنتراسن

آمین‌ها، امیدها و رنگ‌های آزوی آروماتیک

۲ - نفتیل آمین (بتا - نفتیل آمین)

بنزیدین

۲ - استیل آمینوفلورن

دی‌متیل آمینو آزوبنز (زرد کره)

گیاهان طبیعی و محصولات میکروبیآفلاتوکسین B₁

گزیسوفولون

سیکازین

سافرول

گیاه فوفل

سایر موارد

نیتروز آمین‌ها و امیدها

وینیل کلرید، نیکل، کروم

حشره‌کش‌ها، قارچ‌کش‌ها

بی‌فنیل‌های پلی‌کلرینه

(D) آفلاتوکسین B₁ موجود در اسپرژیلوس که بر روی غلات و آجیل‌های انبار شده رشد می‌کند. این ماده باعث کانسر سلول کبد می‌شود.

(E) کلرید وینیل، آرسنیک، نیکل، کروم، حشره‌کش‌ها و قارچ‌کش‌ها و بی‌فنیل‌های پلی‌کلرینه در محیط کار و اطراف خانه‌ها

(F) نیتريت‌هایی که به عنوان نگهدارنده به غذا اضافه می‌شوند باعث تبدیل آمین‌های موجود در غذا به نیتروز آمین می‌شوند. نیتروز آمین می‌تواند کارسینوژن باشد.

نکته مهم: در متابولیسم مواد کارسینوژن مهم‌ترین عامل سیتوکروم P450 است که ژن‌های پلی‌مورفیک دارد و در افراد مختلف میزان فعالیت متفاوت دارد.

مکانیسم عمل کارسینوژن‌های شیمیایی

کارسینوژن‌ها حاوی گروه‌های الکتروفیل شدیداً واکنش دهنده هستند که با DNA و RNA و پروتئین‌ها پیوند شیمیایی برقرار می‌کنند. اهداف مهم کارسینوژن‌های شیمیایی، ژن‌های RAS و TP53 هستند.

نکته مهم: آفلاتوکسین B₁ باعث جهش‌های ویژه‌ای در TP53 می‌شود که به این جهش‌های خاص **جهش امضایی** گفته می‌شود، زیرا شناسایی آنها در کدون‌های خاص بیانگر وجود آفلاتوکسین می‌باشد.

برخی عوامل شیمیایی دیگر که پیش‌برنده نام دارند مثل هورمون‌ها و استرها، فوروبول و فنول‌ها و داروهای خاص در حالت عادی غیرسرطان‌زا هستند، ولی می‌توانند باعث پیشبرد اثر کارسینوژن‌های شیمیایی شوند.

نکته مهم: این عوامل پیش‌برنده پس از عوامل جهش‌زای اولیه یا شروع کننده اثر می‌کنند و باعث القاء تکثیر سلولی شده و باعث گسترش کلونال سلول‌های جهش یافته اولیه می‌شوند.

کارسینوژن ناشی از پرتوتابی

پرتوتابی گذشته از منبع آن (UV نور خورشید، اشعه حاصل از شکافت هسته‌ای، اشعه X یا رادیونوکلئوتیدها) یک کارسینوژن ثابت شده است.

مثال‌های آن عبارتند از:

۱ - در معدن چیان که در مواجهه با عناصر رادیواکتیو هستند سرطان ریه ده برابر افزایش می‌یابد.

۲ - بازماندگان حمله اتمی ژاپن دچار لوسمی شدند.

۳ - پرتوتابی به ناحیه سر و گردن می‌تواند باعث سرطان پاپیلری تیروئید شود.

gag, pol و env و مناطق تکرار طولی انتهایی است و برخلاف سلول‌های دیگر دارای ژنی به نام tax است. tax برای تکثیر ویروسی ضروری است، زیرا رونویسی RNA ناحیه تکرار طولی انتهایی ۵' را تحریک می‌کند. ضمناً Tax رونویسی چندین سلول میزبان را تغییر می‌دهد. با این ترتیب Tax باعث موارد زیر می‌شود:

۱ - افزایش بقا و رشد سلول آلوده: Tax با P13 کیناز واکنش می‌دهد که باعث افزایش بقای سلول می‌شود. Tax بیان سیکلین D را افزایش داده و بیان CDKI را سرکوب می‌کند. همچنین Tax فاکتور رونویسی NF- κ B را فعال می‌کند که باعث بقای لنفوسیت‌ها می‌شود.

۲ - افزایش ناپایداری ژنومی: از طریق تداخل با ترمیم DNA و مهار نقاط بازرسی چرخه سلولی باعث ناپایداری ژنومی می‌شود. به همین دلیل لوسمی ناشی از HTLV1 تمایل به آنپلوئیدی زیادی دارد.

بنابراین عفونت با این ویروس ابتدا باعث گسترش و تکثیر یک جمعیت سلولی پلی‌کلونال غیربدخیم می‌شود. این سلول‌ها در معرض خطر ناپایداری ژنومی ناشی از tax است. ناپایداری ژنومی باعث تجمع جهش‌های انکوژن شده و نهایتاً یک جمعیت سلول T منوکلونال رشد می‌کند. شایع‌ترین جهش‌های محرک در این بیماری افزایش پیام‌رسانی گیرنده سلول T و تحریک NF- κ B هستند.

ویروس‌های DNA دار انکوژن

۵ ویروس DNA دار اهمیت دارند:

۱ - ویروس پاپیلوم انسانی (HPV)

۲ - ویروس هرپس سارکوم کاپوسی (KSHV) یا هرپس نوع ۸ که در فصل ۵ شرح داده شد.

۳ - نوعی ویروس پولیوما به نام مرکل

۴ - ویروس EBV

۵ - ویروس هپاتیت B

نکته: ویروس مرکل مربوط به کارسینوم سلول مرکل در پوست بوده و بسیار نادر است.

ویروس پاپیلوم انسانی

انواع ژنتیکی متمایزی از HPV شناخته شده‌اند.

انواع ۱ و ۲ و ۴ و ۷ به طور قطعی باعث پاپیلوم سنگفرشی خوش خیم (ژگیل) می‌شوند.

اثرات پرتوهای یونیزان: باعث جهش‌زایی، شکست کروموزومی و بازآرایی کروموزومی، جابجایی و وارونگی و جهش‌های نقطه‌ای می‌گردند.

نکته مهم: مهم‌ترین شکل آسیب DNA ناشی از پرتوئابی، شکستگی DNA دورشته‌ای می‌باشد.

اثرات اشعه UV نور خورشید: UV می‌تواند باعث آسیب DNA از طریق تشکیل دایمرهای پیریمیدین شود که این آسیب توسط مسیر برش نوکلئوتیدی ترمیم می‌گردد ولی در صورت اشباع شدن این سیستم ترمیمی، سرطان پوست رخ می‌دهد.

نکته مهم: افرادی که دچار بیماری گزرودرما پیگمنتوزا هستند (XP) به علت نقص در سیستم برش نوکلئوتید دچار سرطان‌های متعدد پوست می‌شوند.

UV به طور معمول باعث سرطان‌های مختلف پوستی شامل ملانوم، کارسینوم سنگفرشی و کارسینوم بازال می‌شود. افرادی که پوست روشن دارند و در مناطقی با نور آفتاب زیاد مثل استرالیا زندگی می‌کنند خطر بیشتری دارند.

نکته بسیار مهم: وقوع سرطان‌های پوست غیرملانومایی با میزان مواجهه تجمعی پرتوئابی UV ارتباط دارد، ولی ملانوما با مواجهه شدید متناوب ارتباط دارند (مثل حمام آفتاب).

انکوژنز ویروسی و میکروبی

بسیاری از ویروس‌های DNA دار و RNA دار و همچنین باکتری هلیکوباکتر پیلوری انکوژن هستند.

ویروس‌های RNA دار انکوژنی

ویروس HTLV1 (لوسمی سلول T انسانی) تنها رتروویروسی است که به صورت اثبات شده باعث سرطان می‌گردد.

HTLV1 با شکلی از لوسمی/ لنفوم سلول T بزرگسالان مرتبط است که در ژاپن و دریای کارائیب و آمریکای جنوبی و آفریقا اندمیک است و در بقیه نقاط جهان به صورت تک‌گیر دیده می‌شود. این ویروس به سلول $CD4^+$ T گرایش دارد و این سلول‌ها هدف اصلی آن است.

راه‌های انتقال این ویروس عبارتند از: (۱) تماس جنسی (۲) راه‌های انتقال این ویروس عبارتند از: (۱) تماس جنسی (۲) محصولات خونی (۳) شیر مادر

لوسمی در ۳ تا ۵ درصد مبتلایان، پس از دوره نهفته طولانی ۴۰ تا ۶۰ ساله ایجاد می‌گردد.

HTLV1 حاوی انکوژن ویروس نیست. ژنوم آن حاوی

زیرگروه‌هایی از لنفوم‌های سلول T، ۴) کارسینوم معده، ۵) لنفوم سلول‌های NK، ۶) برخی سارکوم‌ها، ۷) لنفوم هوچکین.

بیماری‌زایی EBV در لنفوم سلول B

۱ - ویروس EBV از طریق گیرنده کمپلمان CD21 باعث اتصال و آلودگی سلول‌های لنفوسیت B می‌شود و در نتیجه تکثیر پلی‌کلونال سلول B رخ می‌دهد. یکی از ژن‌های EBV به نام پروتئین غشایی نهفته (LMP1) انکوژن بوده و اثرات یک گیرنده اصلی سلول‌های B به نام CD40 را تقلید می‌کند (CD40 در حالت طبیعی بر اثر اتصال با لیگاندهای CD40 روی سلول T فعال می‌شود). LMP1 به طور ذاتی فعال است و باعث ارسال سیگنال در مسیر NF- κ B و Jak/stat می‌شود و باعث تکثیر و بقای سلول B و لنفوم سلول B می‌شوند.

۲ - پروتئین دیگر ویروس به نام EBNA2 ژن‌های میزبان مثل سیکلین D و خانواده SRC پروتئین‌ها را فعال می‌کند. ۳ - ژنوم EBV حاوی یک سیتوکین ویروسی به نام VPL-10 است که از میزبان سرقت کرده که می‌تواند جلوی فعال شدن سلول‌های T توسط ماکروفاژها و کشتن سلول‌های آلوده را بگیرد.

نکته: در افراد با ایمنی طبیعی تکثیر سلول‌های B به راحتی توسط سلول‌های T سیتوتوکسیک کنترل می‌شود و بیمار تنها دچار عفونت منونوکلئوز محدود می‌شود. ولی تعداد کمی از سلول‌های B آلوده با EBV، بیان پروتئین‌های ایمنوژن مثل LMP-1 و EBNA2 را کاهش می‌دهند و وارد ذخیره‌خاطرهای سلول‌های B می‌شوند که در سراسر زندگی در سلول B باقی می‌مانند.

نکته مهم: علت مشارکت ویروس EBV در لنفوم بورکیت در مناطق اندمیک آن است که در این مناطق به صورت همزمان عفونت‌هایی مثل مالاریا باعث نقص ایمنی و تکثیر سلول‌های B می‌شوند و سلول‌های لنفوم از گروهی از این سلول‌های B ایجاد می‌شوند. این گروه سلول‌ها دارای جابجایی‌هایی هستند که انکوژن Myc را فعال می‌کند. در نواحی غیراندمیک هم که حدود ۸۰٪ موارد لنفوم بورکیت بدون ارتباط با EBV است جابجایی ۱۴ و ۸ رخ می‌دهد که Myc را دچار اختلال تنظیم می‌کند.

نقش انکوژنی EBV در افراد دچار نقص ایمنی و سرکوب ایمنی بیشتر است (مثلاً در موارد عفونت AIDS یا بیماران پیوندی تحت سرکوب ایمنی) تومورهای سلول B در این بیماران

- زگیل‌های تناسلی پتانسیل بدخیمی کم دارند و اغلب با انواع کم‌خطر ۶ و ۱۱ مرتبط هستند.

- انواع پرخطر HPV مثل ۱۶ و ۱۸ باعث کارسینوم سنگفرشی ناحیه سرویکس و ناحیه آنوتییتال و سرطان‌های اوروفارنکس می‌شوند.

فعالیت انکوژنی HPV ناشی از دو ژن E6 و E7 است.

۱ - فعالیت ژن E6 پروتئین E6 به P53 متصل و باعث تخریب آن می‌شود و بیان TERT را که یک زیرواحد تلومراز است تحریک می‌کند. E6 در انواع پرخطر نسبت به انواع کم‌خطر HPV دارای تمایل بیشتری به P53 است.

۲ - انکوژنی E7. E7 به پروتئین RB متصل و فاکتور رونویسی E2F را جابجا می‌کند و باعث پیشرفت چرخه سلولی می‌شود. E7 در ویروس‌های پرخطر دارای تمایل بالاتری به RB نسبت به انواع کم‌خطر HPV هستند. E7 همچنین مهارکننده‌های CDK مثل P21 و P27 را غیرفعال می‌کند و به سیکلین‌های E و A متصل و آنها را فعال می‌کند.

فاکتور دیگر در HPV توانایی الحاق ویروس به ژنوم میزبان است. در زگیل تناسلی خوش‌خیم، ژن HPV به شکل غیرخطی حفظ می‌شود، ولی در سرطان‌ها ژنوم HPV به طور تصادفی به درون ژنوم میزبان متصل می‌شود. این الحاق یک منطقه تنظیم‌کننده منفی را در DNA ویروس مختل می‌کند و منجر به بیان بیش از حد انکوپروتئین‌های E6 و E7 می‌گردد. به طور خلاصه HPV‌های پرخطر باعث غیرفعال شدن RB و P53 شده و کمپلکس سیکلین با CDK را فعال کرده و باعث مهار پیری سلول می‌شوند.

نکته مهم: عفونت HPV به تنهایی برای کارسینوژنز کافی نیست و نیازمند کسب جهش‌های دیگری در سلول میزبان مثل جهش Ras است. به همین دلیل زنانی که همزمان با HPV دچار آلودگی HIV نیز هستند خطر بالاتری برای کانسر سرویکس دارند.

ویروس اِشْتِین‌بار (EBV)

این ویروس از خانواده هرپس ویروس‌ها اولین ویروسی بود که ارتباط آن با سرطان انسان کشف شد (لنفوم بورکیت) در مناطق اندمیک مثل آفریقا سلول‌های لنفوم بورکیت حامل ژنوم EBV هستند.

نکته مهم: EBV با تومورهای زیر ارتباط دارد: ۱) لنفوم بورکیت، ۲) کارسینوم نازوفارنکس، ۳)

پاتوژن میکروب هلیکوباکتر در آدنوکارسینوم معده

التهاب مزمن باعث آتروفی معده و سپس دیسپلازی و سرطان می‌شود. سلول‌های پوشاننده معده و سپس دیسپلازی و سرطان می‌شود. البته این مراحل چند دهه طول می‌کشد و فقط در ۳ درصد بیماران آلوده رخ می‌دهد. ژنوم هلیکوباکتر پیلوری دارای جزایر پاتوژن است که شامل ژن A وابسته به سایتوتوکسین (CagA) می‌باشند. خود باکتری به سلول‌ها تهاجم نمی‌کند، ولی ژن CagA به داخل سلول اپی‌تلیوم معده وارد شده و باعث شروع زنجیره تحریک فاکتورهای رشد می‌گردد.

پاتوژن هلیکوباکتر در لنفوم معده

عفونت با هلیکوباکتر باعث فعال شدن سلول‌های T واکنش دهنده می‌گردد که آنها باعث فعال شدن سلول‌های B می‌گردند. به علت تجمع جهش‌ها در سلول‌های B، یک تومور منوکلونال ایجاد می‌گردد. همچنین پلی‌مورفیسم در ژن‌های پیش‌برنده سایتوکاین‌های التهابی مثل IL-1B و TNF نیز دخیل هستند. لنفوم ایجاد شده از نوع B است و از آنجا که شبیه مناطق لنفوئیدی مخاط طبیعی (MALT) رشد می‌کند MALTOMA یا MALT lymphoma نام دارد.

نکته مهم: ریشه‌کن کردن عفونت میکروبی با آنتی‌بیوتیک‌ها باعث پسرقت این لنفوم می‌گردد. بنابراین لنفوم MALT توموری است که به سیگنال‌های ایمنی میزبان وابسته است.

خصوصیات بالینی نئوپلاسم‌ها

هر دو نوع تومورهای خوش‌خیم و بدخیم به دلایل زیر بر روی میزبان اثر دارند:

۱- محل تومور و فشار روی ساختمان‌های مجاور

آدنوم کوچک ۱ سانتی‌متری هیپوفیز باعث فشار به بافت غددی اطراف می‌گردد. یک لیومیوم ۵/۰ سانتی‌متری در شریان کلیوی باعث اختلال جریان خون و ایسکمی کلیه می‌شود. یک کارسینوم کوچک درون مجاری صفراوی مشترک باعث انسداد کشنده مجرای صفراوی می‌شود.

۲- علائم تولید هورمون

مثلاً آدنوم و کارسینوم سلول بتای لانگرهانس باعث افزایش انسولین می‌شوند. آدنوم و کارسینوم کورتکس آدرنال باعث افزایش استروئیدها و اختلالات هموستاتیک می‌شوند و یا آدنوم آلدوسترون که باعث هیپرتانسیون و هیپرناترمی و هیپوکالمی می‌گردد.

فاقد جابجایی Myc هستند و همواره LMP-1 و EBNA2 را بیان می‌کنند که خاصیت آنتی‌ژنیک دارند و توسط سلول T سیتوتوکسیک قابل شناسایی هستند.

نقش EBV در کارسینوم نازوفارنکس

این تومور در ۱۰۰٪ موارد حاوی EBV است. این تومور در چین و آفریقا و بین اسکیموها اندمیک است. منطقه الحاق ژنوم ویروس در تمام سلول‌های توموری در این بیماری یکسان است. در اینجا LMP1 توسط سلول‌های کارسینوم بیان می‌شود و مسیر NF-κB را نیز فعال می‌کند. NF-κB به نوبه خود فاکتورهایی مثل VEGF و MMPها را افزایش می‌دهد.

ویروس‌های هپاتیت B و C

۷۰ تا ۸۵٪ موارد کارسینوم سلول کبدی با ویروس‌های هپاتیت B یا C ارتباط دارند. البته هپاتیت B و C آنکوپروتئین ندارند و الگوی ثابتی برای الحاق ویروس ندارند. در اینجا ویروس‌ها عمدتاً به دلیل التهاب مزمن باعث آنکوژن می‌گردند.

۱- عفونت ویروسی مزمن باعث تکثیر جبرانی هپاتوسیت می‌شود. این فرآیند توسط عوامل رشد و سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های حاصل از سیستم ایمنی انجام می‌گیرد. در نتیجه این عوامل بقای سلول، بازآرایی بافت و آنژیوژن تسهیل می‌شود. همچنین سلول‌های ایمنی گونه‌های واکنشی اکسیژن تولید می‌کنند که برای ژنوم سلول سمی است. فعال شدن مسیر NF-κB نیز یک گام اساسی است. این مسیر باعث توقف آپوپتوز می‌شود و هپاتوسیت‌ها را در برابر استرس‌های آسیب‌رسان مقاوم می‌کند.

۲- همچنین ژنوم HBV دارای ژنی به نام HBx است که به صورت مستقیم یا غیرمستقیم عوامل رونویسی و پیام‌رسان را فعال می‌کند و با عملکرد P53 تداخل دارد.

۳- ویروس HCV باعث آسیب مزمن سلول کبدی و بازسازی جبرانی می‌شود و پروتئین مرکزی HCV از طریق فعال کردن سیگنال‌های رشد باعث بقا و رشد تومور می‌شود.

هلیکوباکتر پیلوری

عفونت با این باکتری در لنفوم معده و آدنوکارسینوم معده دخیل است. این میکروب باعث تکثیر سلول‌های اپی‌تلیال معده در زمینه التهاب مزمن می‌شود. همچنین گونه‌های واکنشی کسپژن توسط سلول‌های ایمنی تولید می‌شوند.

درجه‌بندی و مرحله‌بندی سرطان

مرحله‌بندی در مقایسه با درجه‌بندی ارزش بالینی بیشتری دارد.
۱ - درجه‌بندی (grading) براساس میزان تمایز سلول‌های تومور و تعداد میتوزها و حضور ویژگی‌های ساختاری خاص می‌باشد. درجه‌بندی توسط نمای میکروسکوپی تعیین می‌شود.

سیستم‌های درجه‌بندی از ۲ گروه تا ۴ گروه متغیر است. هر چقدر تومور به بافت طبیعی شبیه‌تر باشد درجه کمتری می‌گیرد.

۲ - مرحله‌بندی (staging) به کمک جستجوی جراحی و تصویربرداری انجام می‌گیرد.

معیار آن براساس اندازه تومور اولیه و وسعت انتشار آن به گره‌های لنفاوی و وجود یا عدم وجود متاستاز می‌باشد. سیستم امروزی مورد استفاده برای مرحله‌بندی TNM است که در آن:
T - تومور اولیه و N درگیری گره‌های لنفاوی منطقه و M متاستاز را بیان می‌کند.

T0 - وقتی است که ضایعه اولیه درجا است و T1 تا T4 براساس افزایش اندازه تومور است.

N0 - عدم درگیری گره لنفاوی و N1 تا N3 نشانه افزایش گره‌های لنفاوی است.

M0 - عدم متاستاز و M1 به معنای وجود متاستاز است.

تشخیص آزمایشگاهی سرطان روش‌های ریف‌شناسی میکروسکوپی

روش‌های موجود شامل بیوپسی یا برداشتن بافت و یا آسپیراسیون با سوزن ظریف (FNA) و گستره‌های سیتولوژیک هستند.

در هنگام بیوپسی باید توجه داشت که حاشیه توده ممکن است تومور نداشته باشد و یا مرکز ضایعه نکروز شده باشد. نمونه گرفته شده باید کافی و نشان‌دهنده بافت اصلی باشد و به خوبی نگهداری شود.

روش دیگر تشخیص با برش منجمد (frozen section) است که در آن در هنگام عمل جراحی ماهیت ضایعه یا گره‌های لنفاوی منطقه‌ای تعیین می‌شود. البته دقت آن کمتر است.

آسپیراسیون سوزنی ظریف (FNA)

در این روش آسپیراسیون سلول‌ها با سوزن انجام و ارزیابی سیتولوژیک انجام می‌شود. این روش در ضایعات پستان،

۳ - خونریزی و عفونت در سطح تومور

۴ - پارگی یا انفارکتوس مثلاً نئوپلاسم‌های روده که باعث درهم فرو رفتگی روده و انسداد یا انفارکتوس روده شود.

۵ - کاشکسی سرطان: به دلیل سرطان بیمار دچار از دست دادن پیشرونده چربی و توده بافت نرم همراه با ضعف و بی‌اشتهایی و کم‌خونی می‌شود که کاشکسی نام دارند.

کاشکسی ناشی از سایتوکاین‌های تومور و میزبان است. احتمالاً TNF که توسط ماکروفاژهای توموری تولید می‌شود باعث سرکوب اشتها و فعال شدن لیپوپروتئین لیپاز می‌شود که باعث مهار آزادسازی اسیدهای چرب از لیپوپروتئین‌ها می‌گردد.

سندرم‌های پارانئوپلاستیک

به مجموعه‌ای از نشانه‌ها که در بیماران مبتلا به سرطان رخ داده و با گسترش موضعی یا دوردست تومور یا رهاشدن هورمون‌های مخصوص بافت منشأ تومور قابل توجیه نیستند اطلاق می‌گردد. آنها در ۱۰ تا ۱۵ سرطان‌ها رخ می‌دهند.

سندرم‌های پارانئوپلاستیک ۳ اهمیت دارند:

۱ - ممکن است اولین تظاهرات بالینی یک سرطان باشند.
۲ - امکان دارد نشانه مشکلات قابل توجه بالینی و حتی کشنده باشند.

۳ - امکان دارد بیماری متاستاتیک را تقلید کنند.

شایع‌ترین این سندرم‌ها عبارتند از:

(۱) هیپرکلسمی، (۲) سندرم کوشینگ، (۳) اندوکاردیت ترومبوتیک غیرباکتریایی.

نئوپلاسم‌هایی که بیش از همه با آنها ارتباط دارند عبارتند از:

(۱) کانسر ریه، (۲) پستان، (۳) بدخیمی‌های خونی

علل هیپرکلسمی در سرطان‌ها عبارتند از:

۱ - سنتز پروتئین مرتبط با PTH (PTHrP) توسط سلول توموری

۲ - تولید فاکتور دیگری مثل $TGF-\alpha$ و شکل فعال ویتامین D توسط تومور

۳ - بیماری استئولیتیک متاستاتیک گسترده استخوان
سندرم کوشینگ پارانئوپلاستیک نیز ناشی از تولید نابجای ACTH یا پلی‌پپتیدهای شبیه ACTH از تومور می‌باشد.

سندرم کوشینگ عمدتاً در کانسر ریه رخ می‌دهد.
در کارسینوم ریه چماقی‌شدن انگشتان و استئوآرتروپاتی هیپرتروفیک نیز دیده می‌شود.

جدول ۶-۶. سندرم‌های پارانتوپلاستیک

سندرم‌های بالینی	اشکال اصلی سرطان‌ها	مکانیسم‌ها / عوامل علیتی
اختلالات اندوکراین		
سندرم کوشینگ	کارسینوم سلول کوچک ریه کارسینوم پانکراس تومورهای عصبی	ACTH یا مواد شبیه ACTH
سندرم ترشح نامتناسب هورمون آنتی‌دیورتیک	کارسینوم سلول کوچک ریه، نئوپلاسم‌های داخل جمجمه‌ای	هورمون آنتی‌دیورتیک یا هورمون‌های ناترپوریتیک دهلیزی
هیپرکلسمی	کارسینوم سلول سنگفرشی ریه کارسینوم پستان کارسینوم کلیه لوسمی / لنفوم سلول T بزرگسالان	پروتئین مرتبط با هورمون پاراتیروئید، TGF- α
هیپوگلیسمی	فیبروسارکوم سایر سارکوم‌های مزانشیمال کارسینوم تخمدان	انسولین یا مواد شبیه انسولین
پلی‌سیتمی	کارسینوم کلیه همانژیوم مخچه کارسینوم هیپوتالاموس	اریتروپویتین
سندرم‌های عصبی و عضلانی		
میاستنی	کارسینوم برونکوزنیک، تیموما	ایمونولوژیک
اختلالات دستگاه عصبی مرکزی و محیطی	کارسینوم پستان، تراتوما	ایمونولوژیک
اختلالات درماتولوژیک (پوستی)		
آکانتوزیس نیگریکانس	کارسینوم معده کارسینوم ریه کارسینوم رحم	ایمونولوژیک، ترشح فاکتور رشد اپیدرمی
درماتومیوزیت	کارسینوم پستان، برونکوزنیک	ایمونولوژیک
تغییرات بافت نرم و مفصل و استخوان		
استئوآرتروپاتی هیپر تروفیک و چماقی شدن انگشتان	کارسینوم برونکوزنیک	ناشناخته
تغییرات عروقی و هماتولوژیک		
ترومبوز وریدی (پدیده تروسو)	کارسینوم پانکراس کارسینوم برونکوزنیک سرطان‌های دیگر	محصولات توموری، (موسین‌هایی که ایجاد لخته را فعال می‌کنند)
اندوکاردیت ترومبوتیک غیر باکتریایی	سرطان‌های پیشرفته	افزایش انعقادپذیری
آنمی	تیموما	ایمونولوژیک
سایر موارد		
سندرم نفروتیک	سرطان‌های مختلف	آنتی‌ژن‌های توموری، کمپلکس‌های ایمنی

ACTH، هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک؛ TGF، فاکتور رشد تغییر شکل‌دهنده؛ TNF، فاکتور نکروز توموری؛ IL، اینترلوکین

نکته مهم: بیشترین ارزش PSA بررسی عود تومور یا بیماری باقیمانده پس از درمان است.

۲ - آنتی‌ژن کارسینومابریونیک (CEA) که در کارسینوم کولون، پانکراس، معده و پستان رها می‌شود.

۳ - آلفافیتوپروتئین (AFP) در کارسینوم سلول کبدی و بقایای کیسه زرده در گنادها، تراتوکارسینوم و کارسینوم سلول امبریونال تولید می‌شود.

البته این مارکرها، حساسیت و اختصاصیت پایین برای تشخیص سرطان دارند.

نکته: ارزش این مارکرها برای پایش بیماری پس از تشخیص اولیه و تشخیص عود بیماری و یا باقیماندن تومور پس از درمان بالا می‌باشد.

تشخیص مولکولی

۱ - **تشخیص بدخیمی:** PCR به دلیل شناسایی گیرنده سلول T یا ژن‌های ایمونوگلوبولین امکان افتراق تکثیر واکنشی از نئوپلاستیک را فراهم می‌کند. با استفاده از FISH (هیبریدیزاسیون درجا) یا PCR جابجایی‌های ویژه سارکوم یووینگ و لنفوم و لوسمی‌ها قابل تشخیص هستند.

- شناسایی رونویسی BCR-ABL توسط PCR تشخیص لوسمی میلوئید مزمن را تأیید می‌کند. تشخیص پلی‌سیتی ورا نیازمند شناسایی جهش Jak2 (یک نوع تیروزین کیناز) است که با PCR انجام می‌شود.

۲ - **تعیین پیش‌آگهی و رفتار تومورها:** نشان دادن تقویت انکوژن‌ها مثل HER2 و MYC به ترتیب در سرطان پستان و نوروبلاستوما با استفاده از روش PCR و FISH برای تعیین پیش‌آگهی و درمان اهمیت دارد.

شناسایی جهش نقطه‌ای TP53 در تومورها نشانگر پیامدهای ضعیف است. همچنین تعیین تعداد سلول‌های T سیتوتوکسیک در تومور جهت تعیین پیش‌آگهی مفید است.

۳ - شناسایی بیماری مختصر باقیمانده

مثلاً در بیماران لوسمی میلوئید مزمن یافتن رونویسی‌های BCR-ABL با روش PCR نشانه بیماری باقیمانده است. همچنین از تست‌های خونی برای شناسایی توالی‌های اسید نوکلئیک خاص تومور استفاده می‌شود.

۴ - تشخیص استعداد ژنتیکی ابتلا به سرطان

جهش رده زایا در چند ژن سرکوبگر تومور مثل BCRA1 احتمال ایجاد برخی سرطان‌ها را بالا می‌برد و بنابراین در این

تیروئید، غدد لنفاوی و غدد بزاقی انجام می‌شود. البته با کمک تصویربرداری می‌توان FNA را در بافت‌های عمقی مثل کبد، پانکراس و گره‌های لنفاوی لگن انجام داد. اشکالات این روش اندازه کوچک نمونه و اشتباهات نمونه‌برداری است.

گستره سیتولوژیک (پاپانیکولا)

قبلاً این روش برای غربالگری کارسینوم سرویکس استفاده می‌شد، ولی امروزه برای کارسینوم اندومتر، ریه، مثانه و پروستات و معده و برای شناسایی سلول توموری در مایع شکمی، جنب و مایع مفصل و مایع مغزی نخاعی بکار می‌رود.

نکته: سلول‌های توموری نسبت به سایر سلول‌ها چسبندگی کمتری دارند و به داخل مایعات ریزش پیدا می‌کنند.

ایمونوهیستوشیمی (IHC)

یک مکمل قوی برای روش‌های بافت‌شناسی معمول است. در این روش از آنتی‌بادی مونوکلونال اختصاصی نشاندار با پراکسیداز استفاده می‌شود. مثال‌های آن عبارتند از:

۱ - شناسایی سیتوکراتین که به تشخیص کارسینوم از لنفوم کمک می‌کند.

۲ - شناسایی PSA در رسوبات متاستازی باعث امکان تشخیص تومور اولیه پروستات می‌گردد.

۳ - شناسایی گیرنده‌های استروژنی باعث کمک به ارزیابی پیش‌آگهی سرطان پستان و امکان مداخلات درمانی می‌گردد.

فلورسیتومتری

در این روش آنتی‌بادی نشان‌دار با فلورسانت علیه مولکول‌های سطحی سلول و آنتی‌ژن‌های تمایزی برای دستیابی به فنوتیپ سلول‌های بدخیم استفاده می‌شود. این روش برای تشخیص و طبقه‌بندی لوسمی و لنفوم‌ها بکار می‌رود.

نشانه‌های تومور

می‌توان از روش‌های بیوشیمیایی و آنزیم‌های مرتبط با تومور و هورمون‌ها برای غربالگری تومورها استفاده کرد. اما برای تشخیص قطعی سرطان استفاده نمی‌شوند.

۱ - PSA جهت غربالگری کانسر پروستات شایع‌ترین و مفیدترین نشانگر تومور است. البته هم در سرطان و هم در هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات سطح سرمی PSA بالاست. بنابراین حساسیت و اختصاصیت PSA پایین است.

می‌شوند.

نکته مهم: بررسی بافت‌شناسی تومورها اطلاعات اساسی درباره آنپلازی و تهاجم و هتروژنیسته توموری فراهم می‌کند که از روش‌های مولکولی قابل انجام نیست.

روش‌های پاتولوژی بافتی همراه با تست‌های بیومارکری درجا روی بافت‌ها، بهترین روش برای بررسی تعاملات استروما تومور، آنژیوژنز و پاسخ‌های ایمنی میزبان هستند. بنابراین روش‌های مولکولی جایگزین روش‌های پاتولوژی بافتی نیستند. **نکته مهم:** از ارزیابی سلول‌های توموری در گردش خون و DNA ریزش کرده به داخل ادرار، مدفوع، خلط و خون می‌توان برای تشخیص تومورها استفاده کرد.

بیماران پزشکان از غربالگری شدیدتر و جراحی‌های پیشگیرانه استفاده می‌کنند.

۵- تصمیم‌گیری درمان

درمان‌های خاص می‌توانند جهش‌های خاص را هدف قرار دهند.

مثلاً جابجایی والین به گلوتامات در اسید آمینه ۶۰۰ (V600E) از سرین / ترئونین کیناز BRAF که در پایین دست مسیر ارسال پیام RAS قرار دارد، در گروهی از ملانوم‌ها رخ می‌دهد. ملانوم‌های دارای جهش V600E, BRAF به درمان مهار کننده BRAF پاسخ می‌دهند. ولی ملانوم‌های فاقد این جهش به این داروها پاسخ نمی‌دهند. این جهش V600E در کارسینوم کولون، تیروئید، لوسمی سلول موئی و هیستئوسیتوز سلول لانگرهانس نیز رخ می‌دهد.

تعیین وضعیت مولکولی تومورها

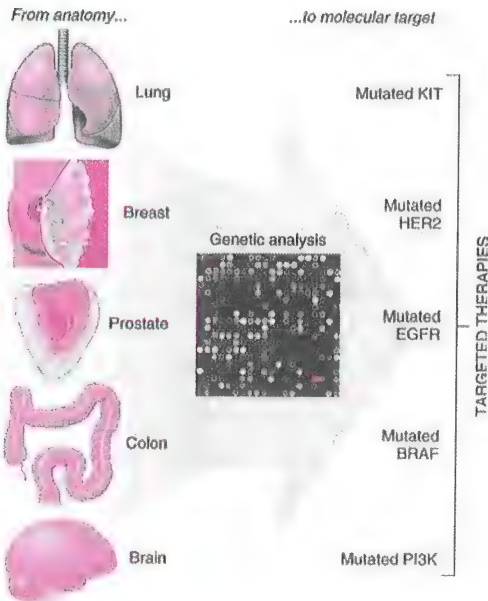
امروزه تکنولوژی‌هایی اختراع شده‌اند که به جای آنالیز تکی، توالی کل ژنوم را تعیین می‌کنند که به طور کلی به آنها omics گفته می‌شود.

- تعیین تغییرات اپی‌ژنتیک در کل ژنوم اپی‌ژنومیکس نام دارد.

- تعیین RNAهای کل ژنوم ترانس‌کریپتوم نام دارد.

- تعیین پروتئین‌هایی که به طور همزمان بیان می‌شوند پروتئومیکس نام دارد.

- تعیین تصویری از متابولیت‌های سلولی متابولوم نام دارد. شایع‌ترین روش آنالیز گسترده بیان RNA، ریزآرایه‌های DNA است (microarray). البته RNA مستعد تجزیه بوده و شناسایی آن دشوارتر است. امروزه از روش Next gen برای تعیین ژنوم کل تومور در عرض چند روز استفاده می‌شود. این روش در نمونه بافتی نیز قابل انجام است. با این روش تقویت‌های ژنی و حذف‌های ژنی قابل شناسایی هستند و کوچکترین انحراف در تعداد کپی‌های DNA نیز مشخص



شکل ۶-۷: آنالیز ژنتیکی سرطان‌ها جهت شناسایی جهش‌هایی که می‌توانند مورد هدف داروها قرار گیرند استفاده می‌شوند.

بیماری‌های ژنتیکی و کودکان

تعریف اصطلاحات

بیماری ارثی: از یک والد ناشی شده و در طول دوره تکثیر در گامت‌ها منتقل می‌شوند و بنابراین خانوادگی هستند.
بیماری مادرزادی: به معنای وجود بیماری در زمان تولد است. بنابراین بعضی بیماری‌های مادرزادی ژنتیکی نیستند (مثل سیفلیس یا هپاتیت مادرزادی).
تمام بیماری‌های ژنتیکی هم مادرزادی نیستند مثلاً هانتینگتون بیماری ارثی است ولی در دهه سوم به بعد بروز می‌کند.

ناهنجاری‌های ژنتیکی مرتبط با بیماری‌ها

جهش در ژن‌های کدکننده پروتئین

جهش به معنای تغییرات دائمی در DNA است. جهش در رده زایا به فرزندان منتقل می‌شود، در حالی که جهش در سلول‌های سوماتیک به فرزندان منتقل نمی‌شود ولی می‌تواند باعث ایجاد بیماری‌ها و سرطان شود. انواع جهش‌ها عبارتند از:

۱ - **جهش نقطه‌ای:** جابجایی یک نوکلئوتید بازی منفرد با یک باز متفاوت است که باعث تغییر اسید آمینه و تغییر در پروتئین می‌گردد مثلاً جهش در زنجیره بتا هموگلوبین که باعث آنمی سلول داسی شکل می‌شود. این جهش‌ها دو نوع هستند:
(A) **جهش‌های اشتباه (missense):** که معنای کد ژنتیکی را تغییر می‌دهد.

(B) **جهش‌های بی‌معنی (nonsense):** یعنی باعث پایان رشته و توقف کدون شوند و بنابراین باعث از بین رفتن RNA شوند. در نتیجه پروتئینی حاصل نمی‌شود که به این پدیده زوال

ناشی از جهش بی‌معنی گفته می‌شود.

۲ - **جهش همراه با تغییر چارچوب:** که باعث اضافه شدن یا حذف یک یا دو جفت باز می‌گردد و چارچوب خواندن رشته DNA را تغییر می‌دهد.

۳ - **جهش‌های تکرار سه نوکلئوتید:** با تقویت یک توالی سه نوکلئوتیدی مشخص می‌شوند. البته همه این توالی‌ها دارای نوکلئوتید گوانین (G) و سیتوزین (C) هستند. این جهش‌ها پویا هستند، یعنی میزان تقویت در طی گامتوزن افزایش می‌یابد.
مثال: سندرم X شکننده سر دسته این بیماری‌ها است که ۲۰۰ تا ۴۰۰۰ تکرار توالی CGG در ژن FMR1 رخ می‌دهد. گسترش این توالی‌ها مانع از بیان طبیعی ژن FMR1 می‌شود و منجر به عقب‌ماندگی ذهنی می‌گردد.

تغییر در ژن‌های کدکننده پروتئین به جز جهش‌ها

شامل تغییرات ساختاری مثل تغییر در تعداد کپی‌ها، تقویت‌ها و حذف‌ها یا جابجایی‌ها هستند که منجر به کسب یا حذف عملکرد پروتئین می‌شوند. این تغییرات نیز ممکن است در رده زایا یا در سلول‌های سوماتیک رخ دهند.

یک مثال مهم جابجایی ۲۲ و ۹ بین ژن BCR و ABL در لوسمی میلوئید مزمن است که کروموزوم فیلادلفیا نام دارد.

تغییر در RNA غیر کدکننده

تعداد زیادی از ژن‌ها پروتئین کد نمی‌کنند، بلکه محصولات غیر کدشونده آنها RNA غیرکدگذار نام دارد (ncRNA). دو مثال مهم از این گروه miRNA و LncRNA هستند (RNA

جدول ۷-۱. شیوع تخمینی اختلالات مندلی انتخابی بین نوزادان زنده متولد شده

اختلال	شیوع تخمین زده شده
توارث اتوزومی غالب	
هیپرکلسترومی فامیلی	۱ در ۵۰۰
بیماری کلیه پلی کیستیک	۱ در ۱۰۰۰
اسفروسیتوز ارثی	۱ در ۵۰۰۰ (اروپای شمالی)
سندرم مارفان	۱ در ۵۰۰۰
بیماری هانتینگتون	۱ در ۱۰۰۰۰
توارث اتوزومی مغلوب	
کم خونی داسی شکل	۱ در ۵۰۰ (سیاهپوستان آمریکا)*
فیبروز کیستیک	۱ در ۳۲۰۰ (نژاد قفقازی در آمریکا)
بیماری تی ساکس	۱ در ۳۵۰۰ (یهودیان اشکنازی آمریکا؛ کانادایی‌های فرانسوی)
فنیل کتونوری	۱ در ۱۰,۰۰۰
موکوپلی ساکاریدوزها (همه انواع)	۱ در ۲۵۰۰۰
بیماری‌های ذخیره‌ای گلیکوژن (همه انواع)	۱ در ۵۰,۰۰۰
گالاکتوزمی	۱ در ۶۰,۰۰۰
توارث وابسته به X	
دیستروفی عضلانی دوشن	۱ در ۳۵۰۰ (مردان آمریکایی)
هموفیلی	۱ در ۵۰۰۰ (مردان آمریکایی)

* شیوع صفت هتروزیگوت آئمی داسی شکل برای سیاهپوستان آمریکا ۱ در ۱۲ است.

نکته مهم: در برخی موارد افراد مبتلا، والدین مبتلا نداشته‌اند. در این موارد چشم جدید در سلول تخم یا اسپرم رخ داده است. بنابراین بیماری در خواهران و برادران فرد مبتلا وجود ندارد. تعریف دو اصطلاح مهم در بیماران اتوزوم غالب:

بروز متغیر: یعنی افراد به ارث برنده ژن می‌توانند فنوتیپ‌های متفاوتی داشته باشند و بیماری خفیف تا شدید داشته باشند. مثلاً بیمار مبتلا به نوروفیبروماتوز ۱ می‌تواند از

غیرکدگذار (طویل)، این دو گروه در فصل یک بحث شده‌اند.

دسته‌بندی اختلالات ژنتیکی

به طور کلی اختلالات ژنتیکی به ۴ گروه اصلی تقسیم می‌شوند.

۱- **اختلالات مندلی** که ناشی از جهش در ژن منفرد هستند. این اختلالات نفوذ بالایی دارند. یعنی اکثر افراد به ارث برنده ژن تغییرات فنوتیپیک نشان می‌دهند. این بیماری‌ها ارثی و فامیلی هستند، مانند بیماری‌های ذخیره‌ای و متابولیک.

۲- **اختلالات کمپلکس** که ژن‌های متعدد و اثرات محیطی را دربردارند. این اختلالات چندعاملی (مولتی فاکتوریال) نیز نام دارند، مثل آلرژی و فشارخون و دیابت.

۳- **اختلالات کروموزومی** شامل تغییر در ساختار و تعداد کروموزوم‌ها.

۴- **بیماری‌های ژنتیکی که جهش‌های ژن‌های منفرد را درگیر می‌کند ولی از قوانین مندلی پیروی نمی‌کنند.** مثل جهش‌های تکرار سه‌گانه و یا جهش در DNA میتوکندری و یا پدیده‌های اپی‌ژنتیک مثل نشانگذاری ژنومیک.

اختلالات مندلی ناشی از نقایص تک‌ژنی

این بیماری‌ها مسؤول ۶ تا ۸ درصد موارد بستری در کودکان هستند.

تعریف اصطلاحات مربوطه:

پلئوتروپی: یعنی یک جهش منفرد اثرات فنوتیپی متعددی داشته باشد مثل سندرم مارفان که ناشی از یک جهش در ژن فیبریلین است.

هتروزیگوت ژنتیکی، یعنی جهش‌های چند مکان ژنتیکی مختلف یک صفت مشابه ایجاد می‌کنند مثل رتینیت پیگمنتوزا که می‌تواند براساس چندین نوع جهش مختلف رخ دهد.

جایگاه‌های تعدیل کننده (modifier): جایگاه‌های ژنتیکی هستند که می‌توانند تظاهرات فنوتیپی یک ژن منفرد را تغییر دهند.

افتلالات ارثی اتوزوم غالب

۱- این اختلالات به صورت هتروزیگوت هستند یعنی حداقل یکی از والدین فرد بیمار مبتلا به بیماری است.

۲- هر دو جنس می‌توانند مبتلا شوند و بیماری را منتقل کنند.

۳- در صورت ازدواج فرد مبتلا با فرد سالم، ۵۰٪ فرزندان بیمار می‌شوند.

جدول ۲-۷. اساس بیوشیمی و الگوی وراثتی برای اختلالات مندلی منتخب

بیماری	پروتئین غیر طبیعی	عملکرد / نوع پروتئین
وراثت اتوزوم غالب		
هایپرکلسترولمی خانوادگی	رسترور LDL	انتقال رسترور
سندرم مارفان	فیبریلین	حمایت ساختاری: ماتریکس خارج سلولی
سندرم اهلرز دانلوز*	کلاژن	حمایت ساختاری: ماتریکس خارج سلولی
اسفروسیتوز ارثی	اسپکتترین، انکیرین، یا پروتئین 4.1	حمایت ساختاری: غشای گلبول قرمز
نوروفیبروما توز نوع ۱	نوروفیبرومین ۱ (NF-1)	تنظیم رشد
بیماری کلیه پلی کیستیک بزرگسالان	پلی سیستین - ۱ (PKD-1)	تعاملات سلول - سلول و سلول - ماتریکس
وراثت اتوزوم مغلوب		
فیبروز کیستیک	تنظیم کننده عرض غشایی فیبروز کیستیک	کانال یونی
فنیل کتونوری	فنیل آلانین هیدروکسیلاز	آنزیم
بیماری تی ساکس	هگزوز آمینیداز	آنزیم
نقص ایمنی مرکب شدید	آدنوزین دامیناز	آنزیم
تالاسمی های α و β +	هموگلوبین	انتقال اکسیژن
آنمی داسی شکل +	هموگلوبین	انتقال اکسیژن
وراثت وابسته به X مغلوب		
هموفیلی A	فاکتور VIII	انعقاد
دیستروفی عضلانی دوشن / بکر	دیستروفین	حمایت ساختاری: غشای سلول
سندرم X شکننده	FMRP	ترجمه RNA

* بعضی انواع سندرم اهلرز - دانلوز، الگوی توارث اتوزوم مغلوب دارند.

+ گرچه علائم کامل به جهش‌های دو آللی نیاز دارد، اما هتروزیگوتی برای تالاسمی و آنمی داسی شکل ممکن است با بیماری بالینی خفیف تظاهر یابد. بنابراین، این اختلالات گاهی به عنوان "اتوزوم codominant" (هم غالب) طبقه‌بندی می‌شوند.

تجمع مولتی‌مرهای طبیعی کلاژن می‌شود و کمبود واضح کلاژن طبیعی رخ می‌دهد. به این آلل جهش یافته منفی غالب گفته می‌شود. این وضعیت در بیماری استئوزنر ایمپر فکتا رخ می‌دهد.

افتلال ارثی اتوزوم مغلوب

این اختلالات در وضعیت هموزیگوت بروز می‌کند. یعنی هر دو آلل باید جهش یافته باشند. این گروه بیماری‌ها بزرگترین گروه اختلالات مندلی هستند.

۱ - در فرد مبتلا معمولاً والدین مبتلا به بیماری نیستند ولی خواهران و برادران ممکن است مبتلا باشند.

۲ - خواهران و برادران فرد مبتلا ۲۵٪ شانس ابتلا دارند.

۳ - اگر شیوع ژن جهش یافته در جمعیت کم باشد، با

لکه‌های شیر قهوه‌ای تا تومورهای متعدد متغیر باشند. نفوذ کاهش یافته: یعنی افرادی که ژن جهش یافته را به ارث می‌برند، اما از نظر فنوتیپ نرمال هستند.

۴ - در بسیاری از شرایط سن شروع بیماری با تأخیر همراه است، یعنی علائم تا بلوغ ظاهر نمی‌شوند مثل بیماری هانتینگتون.

۵ - کاهش ۵۰٪ در محصول ژن طبیعی همراه با نشانه‌های بالینی می‌باشد، چرا که پروتئین‌های عمده تحت تأثیر قرار می‌گیرند. مثلاً پروتئین‌های دخیل در مسیر متابولیک از جمله ژن LDL در هیپرکلسترولمی خانوادگی و یا پروتئین‌های ساختاری مثل کلاژن و اسکلت گلبول قرمز (مثل اسپکتترین که باعث اسفروسیتوز ارثی می‌شود).

نکته مهم: در مورد کلاژن، محصول آلل جهش یافته مانع از

عمل می‌کنند که به عنوان جزء اصلی رشته‌های الاستیک در نظر گرفته می‌شود.

نکته مهم: میکروفیبریل‌ها به میزان زیاد در آئورت، لیگامان‌ها و ناحیه مژگانی عدسی چشم وجود دارند.

فیبریلین توسط ژن FBN1 کد می‌شود که روی کروموزوم ۱۵ قرار دارد. در تمام موارد سندرم مارفان این ژن جهش می‌یابد. ۱۸۰۰ نوع جهش متفاوت در این ژن شناسایی شده است.

فیبریلین جهش یافته باعث جلوگیری از تجمع میکروفیبریل‌های طبیعی می‌شود و نقش یک منفی غالب را دارد. شیوع سندرم مارفان ۱ در ۵۰۰۰ است. حدود ۷۰ تا ۸۵ موارد مارفان خانوادگی هستند و بقیه تک‌گیر هستند.

از دست دادن میکروفیبریل‌ها باعث افزایش غیرطبیعی عامل $TGF-\beta$ می‌شود که تأثیرات آسیب‌رسان روی عضلات صاف عروق و ماتریکس خارج سلولی دارد.

نکته مهم: در سندرم مارفان نوع ۲ جهش در گیرنده $TGF-\beta$ نوع ۲ رخ می‌دهد.

همچنین در افراد مبتلا به جهش در $TGF-\beta$ نوع B3 استعداد وراثتی به آنوریسم آئورت و سایر تظاهرات قلبی مشابه بیماران مارفان رخ می‌دهد.

نکته مهم: مهارکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین که $TGF-\beta$ را مهار می‌کنند عملکرد قلبی و آئورت را در سندرم مارفان بهبود می‌بخشند.

بنابراین برای پیشگیری از بیماری قلبی در این افراد از داروهای بتابلوکر و مهارکننده‌های آنژیوتانسین استفاده می‌شود.

ریفت‌شناسی مارفان

۱ - ناهنجاری‌های اسکلتی که آشکارترین تظاهر بیماری است. بیماران قامت لاغر و بلند داشته و انگشتان، ساق پا و بازوی دراز دارند (آراکئوداکتیلی). قوس کامی بلند و قابلیت باز شدن بیش از حد مفاصل دارند. کیفواسکولیوز شدید و قفسه سینه فرورفته یا سینه کبوتری دیده می‌شود.

۲ - تغییرات چشمی به صورت دررفتگی دوطرفه یا نیمه دررفتگی عدسی در اثر ضعف در لیگامان‌های آویزان کننده عدسی می‌باشد. عدسی اکتویپیک (ناپجا) به ویژه اگر دوطرفه باشد برای مارفان بسیار تشخیصی است.

۳ - درگیری قلبی عروقی که شدیدترین تظاهر بیماری

احتمال زیاد فرد مبتلا حاصل ازدواج خویشاوندی است.

۴ - در این بیماری‌ها فنوتیپ بیماری معمولاً یک دست است.

۵ - نفوذ کامل ژنی دارند.

۶ - شروع بیماری معمولاً اوایل زندگی است.

۷ - جهش‌های جدیدی در اختلالات مغلوب رخ می‌دهند ولی از نظر بالینی به ندرت دارای علامت می‌شوند. زیرا فرد مبتلا هتروزیگوت است.

۸ - معمولاً آنزیم‌ها توسط جهش‌ها تحت تأثیر قرار می‌گیرند. در افراد هتروزیگوت مقادیر مساوی آنزیم طبیعی و ناقص سنتز می‌شود و بنابراین در صورت داشتن ۵۰٪ فعالیت آنزیمی فنوتیپ نسبتاً طبیعی دارند.

اختلالات وابسته به X

کروموزوم Y جایگاه ژن تعیین کننده بیضه‌ها SRY است که تمایز جنسی را به سمت جنس مذکر هدایت می‌کند. در اکثر موارد اختلالات وابسته به جنس وابسته به کروموزوم X هستند.

نکته مهم: تاکنون هیچ اختلال مندلی مرتبط با کروموزوم Y مشاهده نشده است.

اغلب اختلالات وابسته X، مغلوب هستند و ویژگی‌های زیر را دارند.

۱ - زنان ناقل، این ژن‌ها را فقط به پسران انتقال می‌دهند.

۲ - زنان هتروزیگوت به ندرت تغییرات فنوتیپی کامل را نشان می‌دهند، زیرا آنها یک آلل طبیعی جفت شده دارند.

۳ - مرد مبتلا بیماری را به پسرانش منتقل نمی‌کند، ولی دختران وی ناقل هستند.

۴ - در زنان هتروزیگوت نیمی از فرزندان پسر احتمال دریافت ژن را دارند.

بیماری‌های ناشی از جهش در ژن‌های ساختاری

سندرم مارفان

یک اختلال اتوزوم غالب بافت همبند است که با تغییرات در اسکلت، چشم‌ها و سیستم قلبی عروقی تظاهر می‌یابد. این بیماری به دلیل نقص ارثی در گلیکوپروتئین خارج سلولی به نام فیبریلین ۱ ظاهر می‌شود. این ماده از فیبروبلاست‌ها تولید شده و جزء اصلی میکروفیبریل‌های ماتریکس خارج سلولی است. میکروفیبریل‌ها به عنوان داربستی برای رسوب تروپوالاستین

مقاطع مولکول‌های کلاژن می‌گردد. این بیماری ناشی از کمبود آنزیمی بوده و به شکل اتوزوم مغلوب است. این شکل بیماری ESD **کیفواسکولیوزی** نام دارد و بیماران اسکولیوز و کیفوز و شکنندگی چشم مادرزادی دارند.

۳ - نقص در سنتز کلاژن نوع ۵ در اثر جهش در COL5A1 و COL5A2 رخ می‌دهد که اتوزوم غالب بوده و باعث **EDS کلاسیک** می‌شود.

بیماری‌های ناشی از جهش در ژن‌های گیرنده‌ها یا کانال‌ها

هیپرکلسترولمی خانوادگی

یک بیماری نقص در گیرنده است که ناشی از جهش حذف عملکرد در ژن گیرنده LDL است که در متابولیسم و انتقال کلسترول دخالت دارد.

بر اثر این اختلالات، فیدبک کنترل کلسترول از بین می‌رود و سطوح بالای کلسترول باعث آترواسکلروز زودرس و افزایش خطر سکته قلبی می‌گردد.

این بیماری از شایع‌ترین بیماری‌های مندلی است و شیوع هتروزیگوت آن ۱ در ۵۰۰ است.

متابولیسم طبیعی کلسترول:

۱ - کلسترول از رژیم غذایی یا از سنتز درون‌زاد حاصل شده و با تری‌گلیسرید جذب شده و در مخاط روده به شکل شیلومیکرون درمی‌آید که از طریق لنفاتیک روده منتقل شده و به خون وارد می‌شود. این شیلومیکرون‌ها توسط لیپوپروتئین لپید اندوتلیال در عضله و چربی هیدرولیز می‌گردند. بقایای آنها که غنی از کلسترول است به کبد تحویل داده می‌شود. قسمتی از کلسترول ذخیره و قسمتی به کلسترول آزاد یا اسید صفراوی تبدیل می‌شود و وارد دستگاه صفراوی می‌شود.

۲ - سنتز درون‌زاد کلسترول و LDL در کبد آغاز می‌شود. VLDL غنی از تری‌گلیسرید، از کبد به خون ترشح می‌شود.

B در مویرگ‌های چربی و عضله، ذرات VLDL لیپولیز شده و به IDL (لیپوپروتئین با دانسیته متوسط) تبدیل می‌شود که IDL محتوای تری‌گلیسرید کمتر و کلسترول بیشتر دارد. IDL در سطح خود آپولیپوپروتئین‌های B-100 و E را دارد. C بخش اصلی IDL توسط گیرنده LDL کبد برداشت می‌شود (آن).

D بخشی از IDL با از دست دادن تری‌گلیسرید و ApoE

است و به دلیل قطعه‌قطعه شدن فیبرهای الاستیک در لایه مدیای آئورت، بیمار مستعد به اتساع آنوریسم و دایسکسیون آئورت می‌شود. این تغییرات مدیونکروز کیستیک نام دارند و برای مارفان اختصاصی نیستند، زیرا در افراد دچار فشارخون بالا و پیری نیز رخ می‌دهند. همچنین دریچه آئورت نارسا می‌شود. دریچه‌های قلبی خصوصاً میترال متسع و نارسا می‌شوند که سندرم دریچه موج (floppy) نام دارد و باعث پرولاپس میترال و نارسایی قلب می‌گردد.

نکته مهم: شایع‌ترین علت مرگ بیماران، پارگی آئورت و پس از آن نارسایی قلبی است.

سندرم اهلرز دانلوس (EDS)

گروهی از بیماری‌ها هستند که با نقایصی در ساختمان یا سنتز کلاژن همراهند. اینها اختلالات تک‌ژنی هستند، ولی روش توارث آنها شامل هر دو الگوی اتوزوم غالب و مغلوب می‌گردد. حدود ۳۰ نوع کلاژن وجود دارد که توزیع بافتی اختصاصی و متفاوتی دارند.

۶ شکل بالینی و ژنتیکی EDS شناخته شده است که ویژگی‌های مشترک آنها عبارتند از:

۱ - در اغلب موارد بافت‌های غنی از کلاژن مثل پوست، لیگامان‌ها و مفاصل درگیرند. از آنجا که رشته‌های کلاژن غیرطبیعی قدرت کشش کافی ندارند در این بیماران مفاصل حرکت بیش از حد دارند و وضعیت‌های بدنی عجیب دارند مانند خم‌کردن شدید انگشت شست به عقب و خم‌کردن زانو به بالا.

نکته: اغلب بندبازها دارای این بیماری هستند.

۲ - پوست شکننده دارند که به طور غیرمعمول در مقابل ضربه آسیب‌پذیر است.

۳ - نارسایی ساختاری اعضا و بافت‌ها مثل پارگی کولون و عروق بزرگ (در نوع عروقی)، شکنندگی چشم یا پارگی قرنیه و جداسازی شبکه (در EDS کیفواسکولیوزی) و فتق دیافراگمی (در EDS کلاسیک).

پایه مولکولی سه نوع اصلی بیماری موارد زیر است:

۱ - کمبود سنتز کلاژن نوع ۳ در اثر جهش در ژن COL3A1 رخ می‌دهد. این نوع **EDS عروقی** است و اتوزومال غالب بوده و ضعف در بافت‌هایی مثل جدار روده و عروق خونی دیده می‌شود.

۲ - کمبود آنزیم لیزیل هیدروکسیلاز، هیدروکسیلاسیون کاهش یافته لیزیل در انواع ۱ و ۳ کلاژن باعث ایجاد اتصالات

برابر افزایش در سطح کلسترول دارند، ولی هموزیگوت‌ها تا ۵ برابر افزایش دارند.

هتروزیگوت‌ها تا بزرگسالی بدون علامت هستند و در بزرگسالی به گزاتوم در غلاف تاندونی و آترواسکلروز زودرس و بیماری کرونر دچار می‌شوند.

افراد هموزیگوت در دوران کودکی دچار گزاتوم پوستی شده و اغلب در سن کمتر از ۲۰ سالگی بر اثر انفارکتوس می‌میرند. انواع جهش در گیرنده LDL:

۱ - جهش‌های کلاس I ناشایع بوده و با فقدان کامل گیرنده همراهند.

۲ - نوع ۲ شایع‌ترین نوع هستند که در آنها پروتئین گیرنده سنتز می‌شود ولی از رتیکولوم اندوپلاسمیک به دستگاه گلژی به دلیل نقایص در تا خوردن پروتئین منتقل نمی‌شود. ۳ - در نوع ۳ گیرنده‌ها در سطح سلول قادر به اتصال به LDL نیستند.

۴ - در نوع ۴ گیرنده‌ها پس از اتصال به LDL قادر به ورود به گودال‌های پوشیده از کلاترین نیستند.

۵ - جهش نوع ۵ که در آن گیرنده‌ها به LDL متصل و وارد سلول می‌شوند ولی جدا شدن LDL از گیرنده رخ نداده و داخل اندوزوم گیر می‌افتند.

نکته مهم: مکانیسم جدیدی از تنظیم پس از ترجمه برای LDL کشف شده است که در آن آنزیم PCSK9 باعث تخریب داخل سلولی گیرنده LDL در کبد می‌شود. به این ترتیب برداشتن LDL در پلاسما کاهش می‌یابد.

- خانواده‌های دارای جهش فعال کننده ژن PCSK9 مشابه با هیپرکلسترولمی کلاسیک هستند.

نکته مهم: داروهای خانواده استاتین فعالیت HMG-CoA ردوکتاز را مهار کرده و باعث افزایش سنتز گیرنده‌های LDL و کاهش کلسترول پلاسما می‌شوند.

داروهای دیگری که آنتاگونیست آنزیم PCSK9 هستند نیز تولید شده‌اند.

فیروز کیستیک (CF)

یک اختلال در انتقال یونی اپی تللیال است که ترشح مایع در غدد برون ریز و اپی تلیوم مجاری تنفسی و گوارشی و تولید مثلی را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

نقایص انتقال یونی باعث علائم زیر می‌شوند:

۱ - ترشحات موکوسی غلیظ و چسبانک

به LDL تبدیل می‌گردد (۱/۳ آن).

(E) در سلول کبدی IDL دوباره به VLDL تبدیل می‌گردد (گیرنده جاروبگر).

۷۵٪ گیرنده‌های LDL روی سلول‌های کبد قرار دارند و بنابراین کبد نقش مهمی در متابولیسم LDL دارد.

انتقال توسط گیرنده مستقیم LDL دارای مراحل زیر است:

۱ - اتصال LDL به گیرنده سطح سلول
۲ - ورود اندوسیتوزی به داخل سلول و به داخل گودال‌های پوشیده با کلاترین.

۳ - وزیکول اندوسیتوزی داخل سلول به لیزوزوم متصل و LDL تجزیه می‌شود.

۴ - رها شدن کلسترول آزاد از لیزوزوم‌ها به داخل سیتوپلاسم که توسط دو پروتئین NPC1 و NPC2 انجام می‌شود.

نقش کلسترول در بدن:

۱ - برای سنتز غشاء سلولی لازم است.
۲ - سنتز درون‌زاد کلسترول را با مهار فعالیت آنزیم ۳ هیدروکسی ۳ متیل گلوکوتایل کوآنزیم A ردوکتاز (HMG-CoA ردوکتاز) سرکوب می‌کند. این آنزیم محدود کننده سرعت مسیر است.

۳ - ساخت استرهای کلسترول برای ذخیره کلسترول اضافی را تحریک می‌کند.

۴ - کلسترول سنتز گیرنده LDL سطح سلول را کاهش می‌دهد و از تجمع کلسترول اضافی در سلول جلوگیری می‌کند.

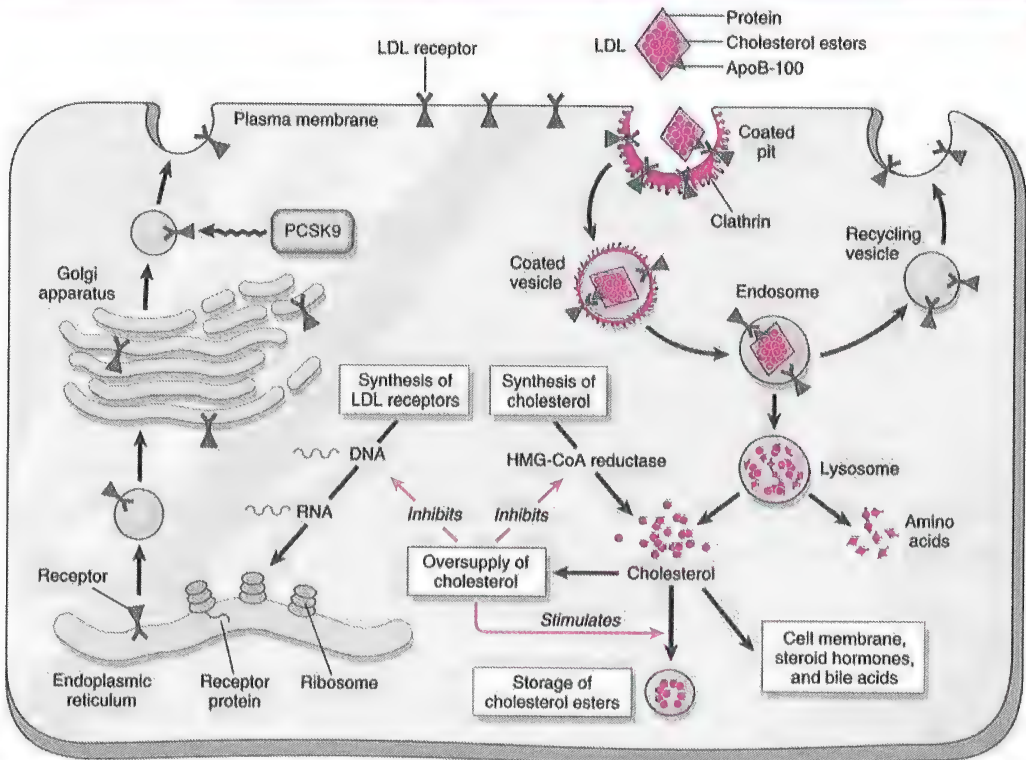
پاتوزن هیپرکلسترولمی خانوادگی

جهش در پروتئین گیرنده LDL باعث اختلال در انتقال داخل سلولی و کاتابولیسم LDL می‌شود و به تجمع کلسترول LDL در پلاسما می‌انجامد.

همچنین فقدان گیرنده LDL روی سلول کبد باعث مهار انتقال IDL به کبد می‌شود و نسبت بیشتری از IDL به LDL تبدیل می‌شود.

بنابراین بیماران دچار هیپرکلسترولمی فAMILIAL سطوح بیش از حد کلسترول دارند. همچنین این وضعیت باعث افزایش کلسترول در مونوسیت‌ها و ماکروفاژها از طریق گیرنده جاروبگر می‌گردد. این حالت باعث گزاتوم پوستی و آترواسکلروز زودرس می‌گردد.

این بیماری اتوزوم غالب است که افراد هتروزیگوت ۲ تا ۳



شکل ۷-۱. مسیر رسپتور LDL و تنظیم متابولیسم کلسترول. پیکان‌های زرد سه عملکرد تنظیمی کلسترول داخل سلولی آزاد را نشان می‌دهند: (۱) سرکوب سنتز کلسترول با مهار HMG-CoA ردوکتاز، (۲) تحریک ذخیره کلسترول اضافی به صورت استر و (۳) مهار سنتز گیرنده‌های LDL. PCSK9 باعث تخریب داخل سلولی گیرنده‌های LDL در سلول‌های کبدی شده، سطح گیرنده‌های LDL را در غشای سلولی کاهش می‌دهد. HMG-CoA ردوکتاز، ۳- هیدروکسی، ۳- متیل گلوئاریل کوآنزیم A ردوکتاز، LDL، لیوپروتئین با دانسیته پایین، PCSK9، پیش‌پروتئین مبدل subtilisin/kexin نوع ۹.

برابر کمر نفوذناپذیر می‌شوند.

۱ - عملکرد CFTR در مجاری عرق، بازجذب یون کلرید مجرای و افزایش بازجذب سدیم از کانال سدیم اپی‌تلیال است. بنابراین فقدان آن باعث کاهش بازجذب کلرید سدیم و تولید عرق هیپرتون (پرنمک) می‌شود.

۲ - در مجاری تنفسی و روده‌ای، CFTR باعث ترشح فعال کلرید به داخل مجرا می‌شود. بنابراین فقدان آن باعث فقدان یا کاهش ترشح کلرید به مجرا می‌شود و جذب فعال سدیم از مجرا افزایش می‌یابد که باعث افزایش بازجذب غیرفعال آب از مجرا شده و محتوای آب لایه سطحی مخاطی را کاهش می‌دهد.

بنابراین برخلاف مجاری عرق، تفاوتی در غلظت نمک لایه سطحی مخاط تنفسی و روده‌ای افراد طبیعی و CF وجود ندارد.

۲ - انسداد راه‌های هوایی

۳ - انسداد مجاری پانکراس

۴ - عفونت‌های مزمن و عودکننده ریوی

۵ - نارسایی پانکراس

نکته مهم: اختلال بیوشیمیایی و ثابت در CF وجود سطح بالای کلرید سدیم در عرق است. شیوع فیروز کیستیک ۱ در ۲۵۰۰ تولد زنده است. این بیماری فراوانترین بیماری کشنده ژنتیکی است و توارث اتوزوم مغلوب دارد.

پاتوژنز

نقص اولیه کاهش تولید یا عملکرد غیرطبیعی پروتئین کانال کلری اپی‌تلیال است که به وسیله ژن تنظیم کننده هدایت عرض غشایی (CFTR) کدگذاری می‌شود. بنابراین غشاء اپی‌تلیال در

۴- **درگیری کبدی**. ناشی از انسداد کانالیکول‌های صفراوی با مواد موسینی و تکثیر مجاری کوچک و التهاب پورت می‌باشد. استئاتوز کبدی نیز یک یافته شایع است.

در ۱۰٪ موارد سیروز کبدی رخ می‌دهد.

۵- **آزواسپرمی و ناباروری** در ۹۵٪ مردان بزرگسال مبتلا دیده می‌شود.

۶- **فقدان دوطرفه وازدفران** شایع است.

سیر بالینی

۵ تا ۱۰٪ موارد در زمان تولد یا بعد از آن به دلیل ایلئوس مکنونیوم شناسایی می‌شوند. نارسایی برون‌ریز پانکراس در اکثر بیماران دیده می‌شود که با سوءجذب پروتئین و چربی و افزایش دفع مدفوع همراه است که در سال اول زندگی بروز می‌کند. کمبود ویتامین‌های محلول در چربی رخ می‌دهد. هیپوپروتئینمی باعث ادم منتشر می‌شود. اسهال پایدار باعث پرولاپس رکتوم در ۱۰٪ کودکان CF می‌گردد.

عوارض قلبی ریوی مانند سرفه مزمن و عفونت مداوم و بیماری انسدادی ریوی و قلب ریوی شایع‌ترین علل مرگ (۸۰٪ موارد) هستند. تا ۱۸ سالگی ۸۰ درصد بیماران دچار سودومونا و ۳/۵ درصد دچار بورخولدریا می‌شوند.

بیماری کبدی معمولاً در اواخر سیر بیماری رخ می‌دهد و سومین علت مرگ می‌باشد (بعد از عوارض قلبی ریوی و عوارض پیوند).

وارثانتهای CF

۱- در ۱۰ تا ۱۵٪ بیماران یک جهش شدید و یک جهش خفیف در CFTR یا دو جهش خفیف در CFTR وجود دارد که بنابراین عملکرد بخش برون‌ریز پانکراس کافی است و احتیاج به جایگزینی آنزیم ندارند. به این بیماران **فئوتیپ پانکراس کارا** گفته می‌شود.

۲- بیمارانی که فقط پانکراتیت و یا فقدان دوطرفه وازدفران دارند به عنوان **CFTR opathy** نامیده می‌شوند.

۳- قبلاً ناقلین CF تصور می‌شد که فاقد علامت‌اند ولی امروزه گفته می‌شود که در تمام طول عمر خطر بیماری مزمن ریوی و برونشکتازی و پولیپ‌های راجعه بینی در آنها افزایش می‌یابد.

نکته مهم: تشخیص CF براساس غلظت بالای الکترولیت‌های عرق و یافته‌های بالینی (بیماری ریوی یا گوارشی) و سابقه

در ریه‌ها این دهیدراتاسیون باعث اختلال عملکرد مژکی مخاطی و تجمع ترشحات چسبناک و غلیظ می‌شود که مجاری هوایی را مسدود می‌کنند.

۳- CFTR ترشح یون بیکربنات را نیز تنظیم می‌کند. بنابراین بر اثر فقدان CFTR طبیعی، انتقال غیرطبیعی بیکربنات باعث نارسایی پانکراس می‌شود. جهش‌های شدید در CFTR با فقدان کامل پروتئین و جهش‌های خفیف با فقدان نسبی پروتئین همراهند.

شایع‌ترین جهش شدید حذف ۳ نوکلئوتید کدکننده فنیل‌آلانین در اسید آمینه ۵۰۸ می‌باشد که باعث بد تا خوردن و فقدان کامل CFTR می‌شود. این جهش (ΔF508) ۷۰٪ موارد بیماری را شامل می‌شود، چون CF اتوزوم مغلوب است پس هر دو آل فرد مبتلا جهش یافته است.

نکته مهم: ژن‌های دیگری نیز بر بیماری CF تأثیر دارند. مثلاً لکتین ۲ متصل شونده به مانوز (MBL2) و همچنین TGF-β1 که توانایی ریه‌ها در تحمل عفونت‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند.

ریشه‌شناسی CF

۱- **اختلالات پانکراسی**. در ۸۵ تا ۹۰٪ بیماران وجود دارد که در موارد خفیف تجمع موکوس در مجاری کوچک و اتساع غدد اگزوکرین وجود دارد. در مراحل بعدی که در نوجوانان دیده می‌شود مجاری مسدود شده و آتروفی برون‌ریز و فیبروز رخ می‌دهد. در نتیجه فقدان ترشحات پانکراس، جذب چربی مختل و کمبود ویتامین A ایجاد می‌شود. در نتیجه متابلازی سنگفرشی اپی‌تلیوم مجاری پانکراس رخ می‌دهد.

۲- **ایلئوس مکنونیوم** در شیرخواران مبتلا دیده می‌شود که به دلیل تپوپی‌های موکوسی چسبناک و غلیظ در روده باریک است.

۳- **تغییرات ریوی** جدی‌ترین عارضه بیماری است. علت آن انسداد مسیر هوایی به دلیل ترشحات چسبناک موکوسی غدد زیرمخاطی و عفونت‌ها است. برونشول‌ها متسع شده و هیپرپلازی و هیپرتروفی سلول‌های مترشحه موکوس رخ می‌دهد. عفونت باعث آبه ریوی و برونشیت و برونشکتازی می‌شود.

علل شایع عفونت استافیلوکوک اورئوس، هموفیلوس آنفلوانزا و سودومونا هستند و بدتر از آنها یک عفونت به نام **بورخولدریا سپاسی** قرار دارد که باعث بیماری شدید و برق‌آسا و سپسیس می‌شود (سندرم سپاسی).

خانوادگی می‌باشد. اغلب مادر متوجه می‌شود که شیرخوار مرز شوری دارد.

نکته مهم: استاندارد طلایی تشخیص تعیین توالی CFTR است.

درمان CF

شامل درمان ضدهای ضد میکروبی و جایگزینی آنزیم‌های پانکراس و پیوند ریوی هستند.

دسته‌ای از داروهای جدید به نام تشدیدگر CFTR در گروهی از بیماران CF (۳ تا ۵٪ موارد) که جهش G155D دارند باعث ترمیم عملکردهای حیاتی انتقال یون می‌شود.

داروی دیگری هم وجود دارد که انتقال پروتئین CFTR معیوب را به غشای سلول افزایش می‌دهد. متوسط امید به زندگی بیماران ۴۰ سال است.

بیماری ناشی از جهش در ژن‌های کدکننده آنزیمی فنیل‌کتونوری (PKU)

ناشی از جهش در آنزیم فنیل‌آلانین هیدروکسیلاز است و شیوع آن ۱ در ۱۰,۰۰۰ تولد زنده است. توارث آن اتوزوم مغلوب است.

تظاهرات بالینی

۱ - افراد هموزیگوت فقدان شدید آنزیم دارند که در چند هفته اول پس از تولد سطح فنیل‌آلانین بالا رفته و تکامل مغزی را مختل می‌کند و تا ۶ ماهگی عقب‌ماندگی ذهنی بروز می‌کند. ۴٪ کودکان مبتلا IQ بیشتر از ۶۰ دارند. ۱٪ کودکان مبتلا قادر به راه رفتن نیستند و ۲٪ قادر به صحبت نیستند.

در کودکان مبتلا کاهش پیگمانتاسیون پوست و مو، تشنج، اختلال عصبی، اگرما و عقب‌ماندگی ذهنی دیده می‌شود. با محدود کردن رژیم غذایی می‌توان از عقب‌ماندگی ذهنی جلوگیری کرد.

۲ - اکثر زنان مبتلا که با رعایت رژیم غذایی درمان شده‌اند از نظر بالینی نرمال هستند. ۷۵٪ تا ۹۰٪ نوزادان این زنان دچار عقب‌ماندگی ذهنی و میکروسفالی و ۱۵٪ بیماری قلبی دارند. این بیماری PKU مادری نام دارد که ناشی از اثرات تراتوزن فنیل‌آلانین و متابولیت‌های روی جنین است. برای جلوگیری از این حالت باید رژیم غذایی مادر از نظر فنیل‌آلانین قبل از

بارداری محدود شود.

پاتوزن

در حالت طبیعی ۵۰٪ فنیل‌آلانین غذایی به پروتئین تبدیل و مابقی آن توسط سیستم فنیل‌آلانین هیدروکسیلاز به تیروزین تبدیل می‌شود. در صورت کمبود PAH، فنیل‌آلانین تجمع یافته و وارد مسیرهای فرعی می‌شود و واسطه‌هایی تولید می‌کند که در ادرار و عرق دفع می‌شوند. این مواد باعث بوی موش یا کپک در نوزادان می‌شوند.

فنیل‌آلانین اضافی و متابولیت‌های آن مسئول آسیب مغزی هستند.

فقدان تیروزین هم که پیش‌ساز ملانین است باعث رنگ روشن پوست و مو می‌شود. ۵۰۰ نوع آلل دارای جهش در PAH شناخته شده است. موارد کمبود خفیف PAH یا بدون علامت هستند و یا بیماری خفیف دارند که هیپرفنیل‌آلانینمی خوش‌خیم نام دارد.

نکته مهم: برای تشخیص بیماری اندازه‌گیری سطح سرمی فنیل‌آلانین به کار می‌رود که سطح بالاتر از ۵ برابر طبیعی، تشخیصی است.

درمان

از جایگزینی آنزیم استفاده می‌شود، آنزیم جایگزین، فنیل‌آلانین آمونیا لایز (PAL) نام دارد که فنیل‌آلانین را به آمونیاک و متابولیت‌های غیرسمی تبدیل می‌کند.

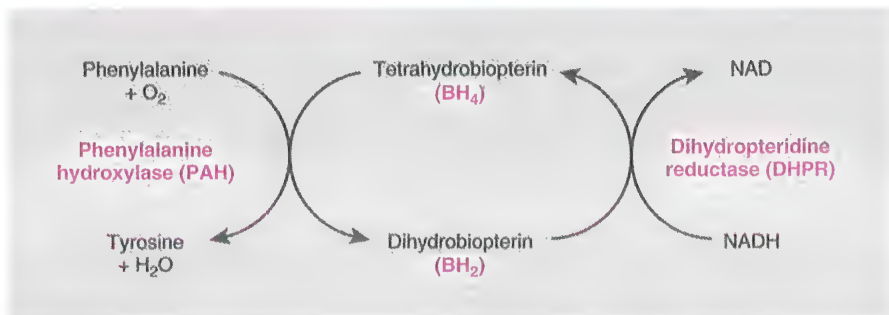
نکته مهم: ۲٪ موارد PKU ناشی از جهش در سنتز یا بازیابی کوفاکتور تتراهیدروبیوپترین است. این موارد را نمی‌توان با محدودیت رژیم غذایی درمان کرد، بلکه نیاز به اسید فولیک و مکمل‌های تتراهیدروبیوپترین خاص دارند.

گالاکتوزمی

اختلال اتوزوم مغلوب در متابولیسم گالاکتوز است که از جهش در ژن آنزیم گالاکتوز ۱ فسفات یوریدیل ترانسفراز (GALT) ناشی می‌شود. شیوع آن ۱ مورد در ۶۰,۰۰۰ تولد زنده است.

پاتوزن

در حالت طبیعی لاکتاز باعث تبدیل لاکتوز به گلوکز و گالاکتوز در میکروویلی‌های روده می‌شود. گالاکتوز توسط مجموعه‌ای از آنزیم‌ها به گلوکز تبدیل می‌شود که یکی از آنها GALT است.



شکل ۷-۲. سیستم فنیل آلانین هیدروکسیلاز. NADH، نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلئوتید (شکل احیا شده).

درمان

درمان حذف زودرس گالاکتوز رژیم غذایی تا ۲ سالگی است. این رژیم مانع از کاتاراکت و آسیب کبدی می‌شود. البته حتی بیماران مسن‌تر با وجود محدودیت رژیم غذایی، دچار اختلال تکلم و نارسایی گونادها خصوصاً نارسایی زودرس تخمدان می‌شوند. آتاکسی هم شیوع کمی دارد.

بیماری‌های ذخیره لیزوزومی

لیزوزوم‌ها در تجزیه مولکول‌های بزرگ مثل اسفنگولیپید و موکوپلی‌ساکارید نقش دارند. این مولکول‌ها حاصل بازگردش ارگانل‌های داخل سلولی و یا فاگوسیتوز مواد خارجی هستند.

بر اثر فقدان ارثی آنزیم لیزوزومی، کاتابولیسم سوبسترای آن ناقص مانده و باعث تجمع متابولیت‌های نامحلول و تجزیه نشده می‌شود که این حالت **ذخیره اولیه** نام دارد. لیزوزوم‌های پر شده از مولکول‌های ناقص باعث اختلال در عملکرد سلول می‌شوند. از آنجا که لیزوزوم برای اتوفازای نیز ضروری است، اتوفازای مختل باعث **ذخیره ثانویه** سوبسترایی مثل پروتئین پلی‌بویکینه و میتوکندری‌های پیر و فرسوده می‌شود. در نتیجه تجمع میتوکندری‌های دچار اختلال عملکرد رخ داده و رادیکال‌های آزاد و آپوپتوز را تحریک می‌کند.

حدود ۶۰ بیماری ذخیره لیزوزوم شناخته شده‌اند.

فراوانی مجموع بیماری‌های ذخیره لیزوزومی (LSD) ۱ در ۵۰۰۰ تولد است، ولی اختلالات لیزوزومی در اتیولوژی بیماری‌های شایع‌تر دیگر نیز مثل پارکینسون دخیل هستند. مثلاً وضعیت ناقل برای بیماری گوشه باعث پارکینسون می‌شود و تمام بیماران گوشه نهایتاً دچار پارکینسون می‌شوند و

بنابراین بر اثر کمبود GALT، گالاکتوز ۱ فسفات و متابولیت‌هایی مثل گالاکتیتول در کبد، طحال، عدسی چشم، کلیه و قشر مغز تجمع می‌یابند.

علائم بالینی

۱ - هیپاتومگالی و یرقان با شروع زودرس که ناشی از تغییرات چربی است و معمولاً در هفته اول تولد بروز می‌کند و گاهی باعث سیروز می‌شود.

۲ - کدورت عدسی، زیرا عدسی آب را جذب می‌کند و با تجمع گالاکتیتول تورم یافته و تونوسیت آن افزایش می‌یابد.

۳ - تغییرات در CNS مثل از دست رفتن سلول‌های عصبی و ادم مغز و گلیوز رخ می‌دهد.

۴ - نارسایی رشد در نوزادان

۵ - استفراغ و اسهال چند روز پس از مصرف شیر مادر

۶ - تجمع گالاکتوز و گالاکتوز ۱ فسفات در کلیه باعث اختلال در انتقال اسید آمینه و آمینواسیدوری می‌شود.

۷ - افزایش سستی سمی برق‌آسا به دلیل اشریشیا کولی

تشخیص

تست غربالگری نوزادان با ارزیابی فلورومتری فعالیت آنزیم GALT روی لکه خون خشک است. تست غربالگری مثبت با ارزیابی سطح GALT در گلبول قرمز تأیید می‌شود. تشخیص قبل از تولد با اندازه‌گیری فعالیت GALT در سلول‌های مایع آمنیوتیک کشت داده شده و یا اندازه‌گیری سطح گالاکتیتول در مایع رویی حاصل از سانتریفیوژ مایع آمنیوتیک انجام می‌شود.

می‌شوند. این تغییرات عمدتاً در سلول‌های عصبی شامل اعصاب محیطی و مرکزی و سیستم اعصاب خودکار دیده می‌شوند. در شبکه رنگ‌پریدگی ایجاد شده که تورم سلول‌های گانگلیونی در محیط شبکه منجر به لکه قرمز آلبالویی (cherry-red spot) در ماکولای مرکزی درگیر نشده می‌شود.

پاتوژن

عمدتاً به دلیل تجمع مواد لیزوزومی، پاسخ پروتئین تا نخورده القا می‌شود و این مواد اگر توسط چاپرون‌ها تثبیت نشوند توسط پروتئازوم‌ها تجزیه شده و سوبسترا و واسطه‌های سمی در سلول تجمع می‌یابند.

نکته مهم: چاپرون‌ها می‌توانند از سد خونی مغزی عبور کنند و به پروتئین‌های جهش یافته متصل و تاشدگی را تصحیح کنند. از این درمان برای تائید ساکس استفاده شده است.

نکته مهم: در شایع‌ترین فرم تائید ساکس، نوزاد در هنگام تولد طبیعی است ولی از ۳ تا ۶ ماهگی ضعف عضلانی شروع می‌شود و سپس اختلال عصبی، کوری و نقص عصبی عملکردی شدید رخ می‌دهد. مرگ ظرف ۲ تا ۳ سال اتفاق می‌افتد.

نکته: ناقلین هتروزایگوت را می‌توان با اندازه‌گیری سطح هگزوزآمینیداز در سرم یا با تعیین توالی DNA تشخیص داد.

بیماری نیم‌پیک A و B

با کمبود اولیه اسید اسفنگومیلیناز مشخص می‌شود که باعث تجمع اسفنگومیلین می‌گردد. ژن آن روی کروموزوم ۱۱ قرار دارد و یک ژن نشانگذاری شده است که به علت خاموشی اپی‌ژنتیک ژن پدری از کروموزوم مادری بیان می‌شود.

ریفت‌شناسی

در نوع A کمبود شدید آنزیم وجود دارد و تجزیه اسفنگومیلین به سرامید و فسفوریل کولین مختل می‌شود و در نتیجه اسفنگومیلین اضافه در سلول‌های فاگوسیتی و نورون‌ها تجمع می‌یابد. ماکروفاژها پر از قطرات چربی می‌شوند که به سیتوپلاسم آنها حالت واکوئل‌دار ظریف یا کف آلوده می‌دهد.

در میکروسکوپ الکترونی لیزوزوم‌های متورم حاوی اجسام غشای سیتوپلاسمی دیده می‌شوند که مشابه اشکال میلینی به صورت حلقه‌های لایه‌لایه هم‌مرکز بوده و به آنها اجسام گورخری (zebra body) گفته می‌شود.

یا بیماری نیم‌پیک C باعث آنزیم می‌شود.

LSD ها معمولاً کشنده‌اند و اختلالات عصبی معمولاً در آنها از کودکی شروع می‌شود.

مکانیسم‌های ایمنی هم در LSD دخیلند. مثلاً در گوشه و موکوپلی‌ساکاریدوز VII سرکوب ایمنی رخ می‌دهد، ولی در نیم‌پیک C1 افزایش فعالیت ایمنی وجود دارد.

ویژگی‌های شایع این بیماری‌ها عبارتند از:

۱ - اتوزوم مغلوب هستند.

۲ - شیرخواران و کودکان را درگیر می‌کنند.

۳ - ذخیره مواد نامحلول در فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای باعث بزرگی کبد و طحال می‌شود.

۴ - درگیری CNS و آسیب نورونی شایع است.

۵ - اختلال عملکرد سلولی هم ناشی از ذخیره مواد هضم نشده و هم ناشی از زنجیره فعالیت ماکروفاژها و رهاشدن سایتوکاین‌ها است.

بیماری تائید ساکس (گانگلیوزیدوز GM2، کمبود زیرواحد β هگزوزآمینیداز)

این بیماری‌ها با تجمع گانگلیوزیدها در مغز مشخص می‌شود که ناشی از کمبود یکی از آنزیم‌های لیزوزومی است که این گلیکولیپیدها را کاتابولیزم می‌کند. این اختلالات دو گروه هستند: GM1 و GM2.

تائید ساکس شایع‌ترین نوع گانگلیوزیدوزها بوده و در اثر جهش حذف عملکرد در زیرواحد B آنزیم هگزوزآمینیداز A رخ می‌دهد که این آنزیم برای تجزیه گانگلیوزید GM2 ضروری است.

بیش از ۱۰۰ جهش باعث این بیماری می‌شوند که اغلب آنها تاشدگی پروتئین یا انتقال داخل سلولی را مختل می‌کنند.

علائم بالینی

در غیاب هگزوزآمینیداز A، گانگلیوزید GM2 در قلب و کبد و طحال و سیستم اعصاب تجمع می‌یابد.

نکته مهم: درگیری نورون‌ها در اعصاب مرکزی، اعصاب اتونوم و شبکه درگیری غالب بیماری است.

ریفت‌شناسی

سلول‌های مبتلا متورم و کف‌آلود هستند و در میکروسکوپ الکترونی طرح‌های حلقوی شبیه پوست پیاز در لیزوزوم دیده

تجمع می‌یابند. به این سلول‌ها سلول گوشه گفته می‌شود که بزرگ و گاهی تا ۱۰۰ میکرومتر بوده و حاوی لیزوزوم‌های متسع هستند که به آنها نمای سیتوپلاسمی پاتوگنومونیک دستمال کاغذی چروکیده می‌دهد (wrinkled paper).

علائم بالینی

۱ - ۹۹٪ موارد گوشه از نوع ۱ هستند که شکل مزمن غیرنوروپاتیک گفته می‌شود. در این نوع، درگیری بالینی و رادیوگرافیک استخوان‌ها (استئونی، ضایعات لیستیک و استئونکروز) در ۷۰ تا ۱۰۰ موارد وجود دارد. بزرگی کبد و طحال وجود دارد ولی سیستم اعصاب مرکزی درگیر نمی‌شود. طحال بسیار بزرگ می‌شود و شکم را پر می‌کند.

جایگزینی مغز استخوان و خوردگی کورتکس باعث ایجاد ضایعات اسکلتی و کاهش سلول‌های خون محیطی می‌شود. نوع ۱ گوشه با حیات منافات ندارد.

۲ - در نوع ۲ علائم در شیرخواران ظاهر می‌شود و نوع نوروپاتیک حاد شیرخوارگی نام دارد.

۳ - نوع ۳ نوع نوروپاتیک مزمن بوده و علائم خفیف‌تر داشته و در سن بالاتر ظاهر می‌شود.

در نوع ۲ و ۳ تشنج و زوال عقلی پیشرونده دیده می‌شود. **نکته مهم:** جهش ژن گلوکوسربروزید یک عامل مهم در ابتلا به پارکینسون است. بیماران گوشه ۲۰ برابر خطر بیشتر ابتلا به پارکینسون دارند و ۱۰-۵٪ بیماران پارکینسون جهش در گلوکوسربروزید دارند. همچنین ارتباط متقابل بین آنزیم فوق و سینوکلئین آلفا وجود دارد که سینوکلئین آلفا در پاتوژنز پارکینسون دخیل است.

نکته مهم: تشخیص بیماری با ارزیابی سطح گلوکوسربروزید در فیروبلاست‌ها و لکوسیت‌های کشت داده شده می‌باشد. تست DNA نیز در دسترس است.

درمان

۱ - درمان جایگزین آنزیم از طریق انفوزیون گلوکوسربروزیداز نوترکیب در تمام طول عمر انجام می‌شود.

۲ - درمان کاهش سوپرستاز که شامل دریافت خوراکی یک مهارکننده گلوکوزیل سرامید سنتتاز می‌باشد. این ماده باعث کاهش سطح سیستمیک گلوکوسربروزید می‌شود.

۳ - درمان‌های جدید مثل ژن درمانی و پیوند سلول‌های بنیادی خونساز.

ویژگی‌های بالینی

ارگان‌های اصلی مبتلا طحال، کبد، مغز استخوان، گره‌های لنفاوی و ریه‌ها هستند. همچنین سیستم اعصاب مرکزی شامل گانگلیون‌ها و طناب نخاعی گرفتار می‌شوند.

نوع A در شیرخوارگی با بزرگی اعضا و تظاهرات شدید عصبی بروز می‌کند و مرگ تا ۳ سالگی رخ می‌دهد. در نوع B که فعالیت اسفنگومیلیناز تا حدی وجود دارد، بیماران ارگانومگالی دارند ولی علائم عصبی ندارند.

نکته مهم: تشخیص بیماری با اندازه‌گیری فعالیت اسفنگومیلیناز در لکوسیت‌ها است.

نیم‌پیک نوع C

در این بیماری جهش در ژن‌های NPC1 و NPC2 رخ می‌دهد. این بیماری شایع‌تر از انواع A و B است و جهش NPC1 مسئول اکثر موارد آن است و نقص اولیه در انتقال لیپید است. برخلاف سایر بیماری‌های لیزوزومی، بیشتر در اینجا تجمع لیپید رخ می‌دهد. بنابراین در سلول‌های درگیر تجمع کلاسترول و البته گانگلیوزیدهای GM1 و GM2 رخ می‌دهد.

نکته: نقش ژن‌های NPC1 و NPC2 در انتقال کلاسترول آزاد از لیزوزوم به سیتوپلاسم است.

علائم بالینی

بیماری در کودکی ظاهر شده و با آتاکسی، فلج فوق هسته‌ای نگاه عمودی، دیس‌تونی و دیس‌آتری (اختلال تکلم) و پسرفت روانی حرکتی مشخص می‌شود.

بیماری گوشه

در اثر جهش ژنی که گلوکوسربروزیداز را کد می‌کند رخ می‌دهد و کاهش سطح آنزیم باعث تجمع گلوکوسربروزید (ماده حدواسط متابولیسم گلیکولیپید) در سلول‌های فاگوسیت می‌شود. آنزیم گلوکوسربروزیداز گلوکز را از سرامید جدا می‌کند. بیماری اتوزوم مغلوب بوده و سه شکل دارد که ناشی از جهش‌های آلی مختلف بوده که در همه آنها کمبود آنزیم دیده می‌شود. البته سطوح بالای سایتوکاین‌های ماکروفاژها مثل اینترلوکین ۱ و ۶ و TNF نیز در بیماری دیده می‌شود.

ریخت‌شناسی

گلیکوسربروزیدها در ماکروفاژهای کبد و طحال و مغز استخوان

جدول ۳-۷. اختلالات ذخیره‌ای لیزوزومی

بیماری	کمبود آنزیمی	متابولیت‌های تجمع یافته عمده
گلیکوژنوز، نوع ۲ - بیماری پمپه	α -۱ و ۴-گلوکوزیداز (گلوکوزیداز لیزوزومی)	گلیکوژن
اسفنگولیپیدوز		
گانگلیوزیدوز GM1	GM1 گانگلیوزید β -گالاکتوزیداز	گانگلیوزید GM1، اولیگوساکاریدهای حاوی گالاکتوز
نوع ۱ - منتشر، شیرخوارگی		
نوع ۲ - جوانان		
گانگلیوزیدوز GM2		
بیماری تی‌ساکس	هگزوز آمینیداز، زیر واحد α	گانگلیوزید GM2
بیماری Sandhoff	هگزوز آمینیداز، زیر واحد β	گانگلیوزید GM2، گلوبوزید
GM2 گانگلیوزیدوز واریان AB	پروتئین فعال کننده گانگلیوزید	گانگلیوزید GM2
سولفاتیدوزها		
لوکودیستروفي متاکروماتیک	آریل سولفاتاز A	سولفاتید
کمبود سولفاتاز چندگانه	آریل سولفاتاز A، B، C؛ استروئید سولفاتاز؛ یدورونات سولفاتاز؛ هپاران N- سولفاتاز	سولفاتید، استروئید سولفات، هپاران سولفات، درماتان سولفات
بیماری Krabbe	گالاکتوزیل سرامیداز	گالاکتوسربروزید
بیماری فابری	N- گالاکتوزیداز α	سرامید تری‌هگزوزید
بیماری گوشه	گلوکوسربروزیداز	گلوکوسربروزید
بیماری نیم‌پیک: انواع A و B	اسفنگومیلیناز	اسفنگومیلین
موکوپلی‌ساکاریدوزها (MPSs)		
MPS-I H (هورلر)	α -L- یدورونیداز	درماتان سولفات، هپاران سولفات
MPS-II (هانتز)	I- یدورونوسولفات سولفاتاز	
موکولیپیدوزها (MLS)		
بیماری I-cell (ML II) و پلی‌دیستروفي	کمبود آنزیم‌های فسفریله کننده که برای تشکیل شاخص تشخیصی مانوز-۶- فسفات ضروری است؛ اسید هیپدرولازهای فاقد این شاخص تشخیصی، در لیزوزوم‌ها نمی‌توانند هدف قرار گیرند، اما به صورت خارج سلولی ترشح می‌شوند.	موکوپلی‌ساکارید، گلیکولیپید
سایر بیماری‌های کربوهیدرات‌های کمپلکس		
فوکوزیدوز	α -فوکوزیداز	اسفنگولیپیدهای حاوی فوکوز و قطعات گلیکوپروتئین
مانوزیدوز	α -مانوزیداز	اولیگوساکاریدهای حاوی مانوز
آسپارنیل گلیکوزآمینوری	آسپارنیل گلیکوزآمین آمید هیدرولاز	آسپارنیل-۲-دی‌اکسی-۲-استامیدو- گلیکوزیل آمین
سایر بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومی		
بیماری Wolman	اسید لیپاز	استرهای کلسترول، تری‌گلیسریدها
کمبود اسید فسفات	اسید فسفاتاز لیزوزومی	استرهای فسفات

بیماری‌های ذخیره گلیکوژن (گلیکوژنوزها)

کمبود اثری هر یک از آنزیم‌های مؤثر در ساخت یا تجزیه گلیکوژن باعث تجمع گلیکوژن طبیعی یا غیرطبیعی می‌شود. گلیکوژن اغلب در سیتوپلاسم و گاهی در هسته ذخیره می‌شود. یک نوع گلیکوژنوز که بیماری پمپه نام دارد شکلی از بیماری‌های ذخیره لیزوزومی است.

نکته مهم: اکثر بیماری‌های این گروه به صورت اتوزوم مغلوب هستند.

۱۲ نوع بیماری گلیکوژنوز وجود دارد که در سه گروه کلی تقسیم می‌شوند.

۱ - **نوع کبدی:** کمبود آنزیم‌های کبدی مسیر گلیکوژن باعث بزرگی کبد و هیپوگلیسمی می‌گردد. بیماری گلیکوژنوز نوع I که فون ژیرکه نام دارد در اثر کمبود گلوکز ۶ فسفاتاز رخ می‌دهد، مهم‌ترین نوع کبدی است.

۲ - **نوع میوپاتیک:** از آنجا که منبع اصلی انرژی عضله مخطط گلیکوژن است، بنابراین بیشتر این بیماری‌ها عضلات را درگیر می‌کنند و ذخیره‌شدن گلیکوژن در عضلات رخ می‌دهد. علائم بالینی به صورت ضعف عضلانی، کرامپ عضلانی پس از ورزش، میوگلوبینوری و نارسایی در افزایش سطح خونی لاکتات پس از ورزش می‌باشند.

سر دسته این گروه، بیماری مک‌آردل یا گلیکوژنوز نوع ۵ است که به دلیل کمبود فسفوریلاز عضلانی رخ می‌دهد.

۳ - **گلیکوژنوز نوع ۲ یا بیماری پمپه (Pompe):** که در اثر کمبود اسید مالتاز لیزوزوم رخ می‌دهد و رسوب گلیکوژن در همه بافت‌ها وجود دارد ولی در بزرگی قلب بارزتر است. اکثر بیماران ۲ سال پس شروع از نارسایی قلبی می‌میرند. درمان با آنزیم گلوکوزیداز می‌تواند تا حدی مفید باشد.

اختلالات چند ژنی کمپلکس

به این اختلالات چندعاملی یا پلی‌ژنیک هم گفته می‌شود که توسط اثرات متقابل بین گونه‌های ژنتیکی و محیطی ایجاد می‌شوند.

به واریانت‌های ژنتیکی که در حداقل ۱٪ جمعیت باشند پلی‌مورفیسم گویند. بنابراین اختلالات مولتی‌ژنیک زمانی رخ می‌دهند که پلی‌مورفیسم‌های زیادی با اثر متوسط و نفوذ پایین به ارث برسند.

چند ویژگی این بیماری‌ها عبارتند از:

۱ - اختلالات کمپلکس در نتیجه توارث تجمع یافته

موکوپلی ساکاریدوزها (MPS)

ناشی از تجزیه ناقص و ذخیره اضافی موکوپلی ساکاریدها در بافت‌های مختلف است. موکوپلی ساکاریدها قسمتی از ماتریکس خارج سلولی هستند که توسط فیبروبلاست‌ها ساخته می‌شوند. به طور طبیعی بخشی از موکوپلی ساکاریدها ترشح می‌شود و بخشی از آنها در لیزوزوم توسط آنزیم‌های متعدد تجزیه می‌شود. موکوپلی ساکاریدهایی که در بافت‌ها تجمع می‌یابند شامل درماتان سولفات، هپاران سولفات و کراتان سولفات و در برخی موارد کندرویتین سولفات است.

علائم بالینی

بزرگی کبد و طحال، بد شکل اسکلتی، ضایعات دریچه‌های قلبی و رسوبات زیر اندوتلیوم در شریان‌ها به خصوص شریان کرونر و ضایعات مغزی در تمام MPSها دیده می‌شوند. صورت خشن، کدورت قرنیه، سفتی مفاصل و عقب‌ماندگی ذهنی نیز در اکثر موارد دیده می‌شود. ضایعات عروقی طولانی مدت باعث ایسکمی میوکارد می‌گردد. بنابراین انفارکتوس میوکارد مهم‌ترین علت مرگ بیماران است. دفع ادراری موکوپلی ساکاریدها نیز افزایش می‌یابد.

نکته مهم: همه MPSها اتوزوم مغلوب هستند بجز سندرم هانتز که وابسته به X مغلوب است. ویژگی‌های دو نوع از MPSها عبارتند از:

۱ - MPS نوع ۱ که **سندرم هورلر** نام دارد در اثر کمبود آلفا الیدورونیداز است. که در نتیجه تجمع درماتان سولفات و هپاران سولفات در سلول‌های فاگوسیتی، فیبروبلاست‌ها و اندوتلیوم عروق و عضلات صاف جدار عروق دیده می‌شود. سلول‌ها متورم شده و سیتوپلاسم روشن دارند که به دلیل تجمع ماده PAS مثبت در لیزوزوم‌های متورم است. انکلوزیون‌های لیزوزومی در نورون‌ها دیده شده و باعث عقب‌ماندگی ذهنی می‌شود. مرگ در اثر عوارض قلبی رخ می‌دهد و کودکان ۶ تا ۱۰ سال عمر می‌کنند.

۲ - MPS نوع ۲ (یا سندرم هانتز) توارث وابسته به X مغلوب دارد و فاقد کدورت قرنیه بوده و سیر بالینی ملایم‌تر دارد ولی در سایر موارد مشابه هورلر است.

در اینجا کمبود آنزیم الیدورونات سولفاتاز وجود دارد و تجمع درماتان سولفات و هپاران سولفات رخ می‌دهد.

نکته مهم: تشخیص بیماری با اندازه‌گیری سطح آنزیم در لکوسیت‌ها است. در اینجا تشخیص DNA کاربرد ندارد.

جدول ۴-۷. زیر گروه های اصلی گلیکوژنوزها

دسته بالینی - آسیب شناختی	نوع خاص	کمبود آنزیمی	تغییرات ریخت شناسی	نماهای بالینی
نوع کبدی	کبدی کلیوی (بیماری فون ژیرکه، نوع ۱)	گلوکوز -۶- فسفاتاز	بزرگی کبد: تجمعات داخل سیتوپلاسمی گلیکوژن و مقادیر کم چربی؛ گلیکوژن داخل هسته ای	در بیماران درمان نشده، تأخیر در رشد، کندی رشد، بزرگی کبد و کلیه رخ می دهد. هیپوگلیسمی که ناشی از نارسایی متابولیسم گلوکوز است، اغلب باعث تشنج می شود. هیپرلیپیدمی و هیپراوریسمی ناشی از متابولیسم مختل گلوکوز؛ بسیاری از بیماران دچار نقرس و گزانتوم های پوستی می شوند.
نوع میوپاتیک	سندرم مک آردل (نوع ۷)	فسفوریلاز عضلانی	فقط عضله مخطط؛ تجمعات گلیکوژن در محل زیرسارکولم غالب است.	تمایل به خونریزی به خاطر اختلال عملکرد پلاکتی با درمان (تأمین منبع مداوم گلوکوز) اغلب بیماران زنده می مانند و دچار عوارض دیررس (مثل آدنوم کبدی) می شوند.
انواع متفرقه	گلیکوژنوز منتشر (بیماری پمپه، نوع II)	گلوکوزیداز لیوزوزومی (اسید مالتاز)	بزرگی خفیف کبد؛ بادرکردگی لیوزوزومها توسط گلیکوژن، که الگوی توری شکل سیتوپلاسم را ایجاد می کند.	کرامپ های دردناک هنگام ورزش سنگین، میوگلوبینوری در ۵۰٪ بیماران رخ می دهد. شروع در بزرگسالی (بالای ۲۰ سال)، ورزش عضلانی نمی تواند سطح لاکتات خون وریدی را بالا ببرد.
			بزرگی شدید قلب؛ نارسایی قلبی ربوی قبل از ۲ سالگی شکل خفیف تر بالغین فقط با درگیری عضله اسکلتی که با میوپاتی مزمن تظاهر می کند.	با طول عمر طبیعی سازگاری دارد.
			بزرگی قلب: گلیکوژن داخل سارکوپلاسم و نیز متصل به غشاء قرار می گیرد.	
			عضله اسکلتی: مانند قلب (بزرگی قلب را ببینید).	

۲ - برخی پلی مورفیسم ها در بیماری های یک گروه معمول هستند، ولی برخی مختص یک بیماری هستند.

۳ - بسیاری از پلی مورفیسم ها در نواحی غیرکدکننده هستند

پلی مورفیسم های مختلف ایجاد می شوند ولی اهمیت پلی مورفیسم ها با هم متفاوت است. مثلاً از مجموع ۲۰ تا ۳۰ ژن در دیابت نوع ۱، ۶ تا ۷ ژن بیشتر نقش دارند.

کروموزوم‌های جنسی یا اتوزوم معمولاً با حیات منافات ندارد. **موزایسیسم:** به معنای وجود دو یا تعداد بیشتر جمعیت سلولی با اجزاء متفاوت کروموزومی در یک فرد است. موزایسیسم در کروموزوم‌های جنسی شایع است. اما در اتوزوم شایع نیست. علل موزایسیسم جدانشدن کروموزوم‌ها در میتوز بعد از تشکیل زیگوت است.

اختلالات سافاری کروموزومی

علت آن شکسته شدن کروموزومی است و به دنبال آن فقدان یا بازآرایی ماده حاصله رخ می‌دهد. این تغییرات با علائم اختصاری نشان داده می‌شود که در p برای بازوی کوتاه و q برای بازوی بلند و سپس هر بازو به ناحیه‌های شماره‌دار (۱، ۲، ۳ و ...) از سانترومر به خارج تقسیم می‌شود. داخل هر ناحیه چند باند وجود دارد. بنابراین $2q24$ یعنی کروموزوم ۲، بازوی بلند و ناحیه ۳ و باند ۴.

۱ - **جابجایی** یعنی انتقال قسمتی از کروموزوم به کروموزوم دیگر که اغلب دوطرفه است.

(A) اگر قطعات شکسته شده متعادل جابجا شوند **جابجایی دوطرفه متعادل** نام دارد و برای فرد ناقل مضر نمی‌باشد.

(B) الگوی دیگر دو کروموزوم اکروستریک را درگیر می‌کند و **جابجایی نوع اتصال مرکزی یا رابرتسونی** نام دارد. شکستگی‌ها در این نوع، در مجاورت سانترومر هستند و انتقال قطعات باعث تولید یک کروموزوم بسیار بزرگ و یک کروموزوم بی‌نهایت کوچک می‌شود. بنابراین فرد دارای ۴۵ کروموزوم می‌گردد. از آنجا که بازوی کوتاه تمام کروموزوم‌های اکروستریک دارای ژن‌های مازاد هستند این مسأله با حیات منافات ندارد.

۲ - **ایزو کروموزوم‌ها:** در این حالت سانترومر به جای اینکه عمودی تقسیم شود، افقی تقسیم می‌شود و یکی از بازوها از بین می‌رود و بازوی باقیمانده همانندسازی می‌کند. بنابراین کروموزومی با ۲ بازوی بلند یا ۲ بازوی کوتاه ایجاد می‌شود. شایع‌ترین نمونه آن بازوی بلند کروموزوم X است که $i(Xq)$ نام دارد.

۳ - **حذف** شامل از دست رفتن قسمتی از کروموزوم است.

۴ - **معکوس شدن (inversion)** زمانی است که دو شکست بینابینی در یک کروموزوم رخ دهد و قطعات بعد از چرخش کامل دوباره متصل شوند.

۵ - **کروموزوم حلقوی (ring)** نوعی از حذف است که

و احتمالاً تنظیمات اپی ژنتیک در آنها دخالت دارند.

این بیماری‌ها باید از اختلالات مندلی و کروموزومی افتراق داده شوند. همچنین میزان بروز متفاوت و نفوذ کاهش یافته ژن‌های جهش یافته در این بیماری‌ها دیده می‌شود.

نکته مهم: ویژگی‌های فنوتیپی مثل رنگ پوست، چشم، قد، رنگ مو، هوش و همچنین بیماری‌هایی مثل دیابت و چاقی در این گروه هستند.

اختلالات سیتوزنتیک

شیوع آنها ۱ در ۲۰۰ تولد زنده است. عامل ۵۰٪ سقط‌های سه ماهه اول نیز این اختلالات هستند. روش تشخیص آنها کاریوتیپ است که یک نمای گستره رنگ‌آمیزی شده مرحله متافاز بوده که در آن کروموزوم‌ها به ترتیب کاهش طول چیده شده‌اند.

شایع‌ترین تکنیک رنگ‌آمیزی، گیمسا (باندینگ G) است که در آن هر کروموزوم دارای الگوهای مشخص از نواری روشن و تاریک متناوب با پهنای متغیر است.

اختلالات کروموزومی دو گروهند: (۱) اختلالات عددی (۲) اختلالات ساختاری.

اختلالات عددی

تعداد کروموزوم‌های انسان $2n=46$ است. هر مضرب صحیح از n را، یوپلوئیدی می‌گویند. به اعداد صحیح کروموزومی مثل $3n$ و $4n$ پلی‌پلوئیدی گویند. اگر تعداد کروموزوم‌ها مضرب صحیح n نباشد آنوپلوئیدی گویند. پلی‌پلوئیدی معمولاً منجر به سقط جنین می‌شود.

علل آنوپلوئیدی

۱ - آنوپلوئیدی می‌تواند ناشی از جدانشدن کروموزوم‌های جفت همولوگ در تقسیم اول میوز یا عدم جدایش کروماتیدهای خواهری در تقسیم دوم میوز باشد.

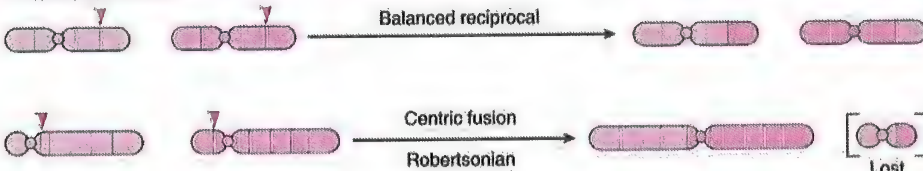
۲ - عدم جدایش در میتوز سلول‌های سوماتیک و تولید دو سلول آنوپلوئید

۳ - جفت‌نشدن کروموزوم‌های همولوگ و دست‌بندی تصادفی آنها (تأخیر آنافاز)

بنابراین سلول تخم حاصل دارای $2n+1$ یا $2n-1$ کروموزوم است (تری‌زومی یا مونوزومی).

نکته مهم: مونوزومی اتوزوم با حیات منافات دارد ولی تریزومی

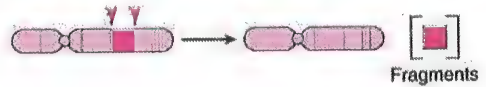
TRANSLOCATIONS



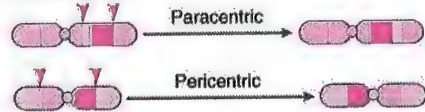
ISOCHROMOSOMES



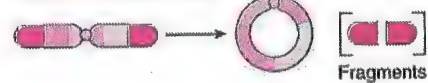
DELETIONS



INVERSIONS



RING CHROMOSOMES



شکل ۳-۷. انواع بازآرایی کروموزومی.

تریزومی ۲۱ (سندرم داون)

با اضافه شدن کپی‌های ژن‌های کروموزوم ۲۱ مشخص و شایع‌ترین اختلال کروموزومی است.

۹۵٪ افراد تریزومی ۲۱ دارند و شمارش کروموزومی آنها ۴۷ است.

شایع‌ترین علت سندرم داون جدانشدن در میوز است که اغلب در تخمک رخ می‌دهد. در ۹۵٪ موارد کروموزوم اضافی منشأ مادری دارد.

سن مادر تأثیر زیادی در بروز بیماری دارد و در زنان بالای ۴۵ سال شیوع بیشتری دارد.

در ۴٪ موارد، ماده اضافی کروموزوم به صورت جابجایی بازوی بلند کروموزوم ۲۱ به کروموزوم ۲۲ یا ۱۴ است. این موارد اغلب فامیلی هستند و کروموزوم جابجا شده از یکی از والدین که ناقل جابجایی رابرتسونی است به ارث می‌رسد. ۱٪ موارد سندرم داون موزائیک هستند یعنی مخلوطی از سلول‌های ۴۶ و ۴۷ کروموزومی دارند و ناشی از عدم جداسازی کروموزوم ۲۱ در میتوز در مراحل اولیه جنینی است و تظاهرات بالینی خفیف‌تری دارند.

پس از از دست رفتن قطعات، بازوهای باقیمانده به هم متصل و تشکیل حلقه می‌دهند.

ویژگی‌های اختلالات کروموزومی

- ۱ - با فقدان (حذف) یا زیادی (تریزومی) کروموزوم‌ها یا بازآرایی غیرطبیعی (جابجایی) همراهند.
- ۲ - فقدان کروموزومی نسبت به اضافه شدن مواد کروموزومی، نقایص شدیدتری ایجاد می‌کند.
- ۳ - زیاد شدن مواد کروموزومی می‌تواند ناشی از یک کروموزوم کامل یا قسمتی از کروموزوم (مثل جابجایی رابرتسونی) باشد.
- ۴ - عدم توازن کروموزوم‌های جنسی بهتر از اتوزوم‌ها تحمل می‌شود.
- ۵ - اختلالات کروموزوم‌های جنسی اختلالات خفیفی تولید می‌کنند که معمولاً در زمان تولد شناسایی نمی‌شوند. ناباروری یک تظاهر شایع است که تا بلوغ مشخص نمی‌شود.
- ۶ - در اغلب موارد تغییرات کروموزومی ناشی از تغییرات جدید هستند (یعنی والدین طبیعی هستند و شانس ابتلای خواهران و برادران فرد مبتلا کم است).

علائم بالینی:

عقب‌ماندگی ذهنی، ناحیه پس‌سری برجسته، بزرگی چانه، گوش‌های پایین، گردن کوتاه، انگشتان به هم چسبیده، اختلالات قلبی مادرزادی، آنومالی کلیه و پای Rocker-bottom و محدودیت در ابداعسیون مفصل ران است.

تریزومی ۱۳ (پاتائو)

شیوع آن ۱ در ۱۵۰۰۰ تولد است.

علائم بالینی:

کوچکی کره چشم، کوچک بودن سر و اختلالات ذهنی، انگشتان اضافی، شکاف لب و کام، اختلالات کلیوی، فتق نافی، نقایص قلبی و پای Rocker-bottom است.

سندرم حذف ۲۲q۱۱.۲

این بیماری در اثر حذف بینابینی کوچک در باند ۱۱ بازوی بلند کروموزوم ۲۲ رخ می‌دهد. اساس مولکولی آن احتمالاً حذف ژن فاکتور رونویسی TXB₁ است که روی کروموزوم ۲۲ قرار دارد.

علائم بالینی

شامل بیماری قلبی درگیرکننده مسیرهای خروجی قلب، اختلالات کام، دیس‌مورفیسم صورت، تأخیر در تکامل، هیپوپلازی تیموس، اختلال ایمنی با واسطه سلول T، هیپوپلازی پاراتیروئید و هیپوکسمی می‌باشند. در گذشته تصور می‌شد که این تابلوی بالینی شامل دو اختلال به نام‌های سندرم دی‌ژرژ و سندرم ولوکاردیوفاشیال است اما امروزه این دو بیماری با هم مرتبط هستند.

- اگر نقص ایمنی T و هیپوکسمی غالب باشد سندرم دی‌ژرژ نام دارد.

- اگر نقص ایمنی خفیف و علائم نقص قلبی و دیس‌مورفیسم غالب باشد سندرم ولوکاردیوفاشیال است.

نکته مهم: این بیماران در خطر اسکیزوفرنی و دوقطبی هستند. اسکیزوفرنی در ۲۵٪ موارد ایجاد می‌شود.

نکته مهم: تشخیص بیماری با شناسایی حذف ناحیه مربوطه توسط FISH انجام می‌شود.

اختلالات سیتوزنتیک در کروموزوم‌های جنسی

برخی کاریوتیپ‌ها مثل ۴۵X و ۴۹XXXXY با حیات منافات

علائم بالینی

۱ - نیم‌رخ مسطح صورت و شیارهای پلکی مایل و چین‌های ایپیکانتی در زمان تولد حضور دارند.

۲ - عقب‌ماندگی ذهنی شدید و معمولاً IQ بین ۲۵ تا ۵۰ است.

۳ - ۴۰ درصد بیماران، بیماری قلبی مادرزادی دارند. نقایص شایع شامل بالشتک اندوکاردی، ASO و VSD و نقص دریچه دهلیزی بطنی است. مشکلات قلبی عامل اغلب مرگ‌ها در شیرخوارگی و کودکی است.

۴ - اختلالات دیگری مثل آترزی مری و روده کوچک نیز شایعند.

۵ - خطر لوسمی حاد ۱۰ تا ۲۰ برابر افزایش دارد (هر دو نوع ALL و AML).

۶ - تمام بیماران داون بالای ۴۰ سال دچار تغییر نوروپاتولوژیک و آلزایمر می‌شوند.

۷ - بیماران داون پاسخ‌های ایمنی غیرطبیعی دارند و دچار عفونت‌های جدی در ریه‌ها و خودایمنی تیروئید می‌شوند.

پاتوژنز

حدود ۱۶ ژن دخیل در مسیر انرژری میتوکندری، چندین ژن دخیل در تکامل CNS و ژن‌های مسیر متابولیسم فولات با سندرم داون ارتباط دارند. احتمالاً چندین ژن miRNA روی کروموزوم ۲۱ که می‌توانند ترجمه ژن‌های دیگر را متوقف کنند دخیل هستند.

تشخیص

۵ تا ۱۰٪ محتوای DNA آزاد خون مادر از جنین مشتق می‌شود که می‌توان آن را با روش‌های ژنتیکی پلی‌مورفیک شناسایی کرد. با تعیین توالی نسل جدید، دوز ژنی ژن‌های مرتبط با کروموزوم ۲۱ را در DNA جنین می‌توان مشخص کرد. این روش غیرتهاجمی و حساس، بیوپسی مایع نام دارد. سپس با آمینوستنز روی مایع آمنیوتیک، روش‌های سیتوزنتیک انجام می‌شود و تشخیص تأیید می‌شود.

نکته مهم: امروزه متوسط سن مرگ در بیماران داون ۶۰ سالگی است.

تریزومی ۱۸ (سندرم ادواردز)

شیوع آن ۱ در ۸۰۰۰ تولد زنده است.

دارند. ولی اگر تعداد Y بیشتر از یکی باشد با حیات منافات ندارد چرا که اطلاعات کروموزوم Y مربوط به تمایز جنس مذکر است. ژن مربوط به تمایز مذکر SRY بوده که روی بازوی کوتاه Y قرار دارد.

لیونیزاسیون کروموزوم X

در زنان در حالت عادی فقط یک X فعال است و یکی از Xها در مرحله رویانی یعنی ۱۶ روز پس از لقاح غیرفعال می‌شود. بنابراین این کروموزوم X در همه نسل‌های این سلول غیرفعال می‌ماند. همچنین اگر تعداد Xها زیاد باشد هم فقط یکی از آنها فعال می‌شود و بقیه غیرفعال هستند.

اساس مولکولی این پدیده آن است که یک RNA غیرکدکننده که به وسیله ژن XIST کد می‌شود، در هسته باقی‌مانده و کروموزوم Xی که از آن رونویسی شده را می‌پوشاند و ژن‌های روی آن را خاموش می‌کند. آلل دیگر XIST در X فعال خاموش می‌شود و به ژن‌های روی یک کروموزوم X اجازه بیان را می‌دهد.

نکته مهم: البته امروز گفته می‌شود حدود ۲۱٪ ژنها روی بازوی کوتاه X و ۳٪ ژنها روی بازوی بلند X غیرفعال از غیرفعال شدن می‌گیرند.

سندرم کلاین فیلتر

در این حالت حداقل دو کروموزوم X و یک یا تعداد بیشتری Y وجود دارد و با هیپوگنادیسم مذکر مشخص می‌شود.

- این بیماری شایع‌ترین علت هیپوگنادیسم مردان است. اکثر موارد ۴۷,XXY هستند که ناشی از جدانشدن کروموزوم‌های جنسی در میوز است. سن بالای مادر و سابقه تماس با اشعه در والدین می‌تواند مؤثر باشد. ۱۵٪ موارد موزائیک هستند که اختلالات خفیف‌تر داشته و احتمالاً قدرت باروری دارند.

علائم بالینی

- ۱ - هیپوگنادیسم با کاهش واضح اندازه بیضه‌ها
- ۲ - وضعیت ظاهری خاص با افزایش فاصله بین کف پا تا استخوان عانه که باعث نمای بدن دراز می‌شود.
- ۳ - نمای بدنی خواجه‌ای
- ۴ - کاهش موی صورت و بدن و ژنیکوماستی
- ۵ - سطح پایین تستوسترون سرم و افزایش گنادوتروپین‌های

اداری

۶ - ناباروری

۷ - آتروفی بیضه‌ها

نکته مهم: ناباروری ناشی از اختلال در اسپرماتوزن است که گاهی تا حد آزواسپرمی کامل است.

ریفت‌شناسی بیضه

هیپالینزاسیون توبول‌ها که به شکل ساختارهای شبیه‌مانند در مقاطع بافتی است. سلول‌های لایدیگ دچار هایپرپلازی شده‌اند و غالب هستند.

نکته مهم: معمولاً اختلال هوش بیماران خفیف و حتی غیرقابل تشخیص است. کاهش هوش با تعداد کروموزوم‌های X اضافه ارتباط دارد.

نکته مهم: بیماری‌های زیر در سندرم کلاین فیلتر شایع‌ترند.

۱ - سرطان پستان (۲۰ برابر بیشتر از مردان طبیعی)

۲ - تومورهای خارج گنادی سلول زایا

۳ - بیماری‌های خودایمنی مثل لوپوس

سندرم ترنر

با مونوزومی نسبی یا کامل بازوی کوتاه کروموزوم X مشخص می‌شود و باعث هیپوگنادیسم اولیه در افراد فنوتیپ مؤنث می‌شود.

کاریوتیپ معمول در ۵۷٪ بیماران ۴۵X است که این بیماران در زمان تولد یا اوایل کودکی تشخیص داده می‌شوند.

علائم بالینی

- ۱ - تأخیر رشد که باعث کوتاه‌قدی غیرطبیعی زیر صدک سوم می‌شود.
- ۲ - تورم پشت گردن به صورت پرده گردنی ناشی از اتساع مجاری لنفاتیک (در شیرخوارگی)
- ۳ - خط موی پشت سر پایین
- ۴ - کویتوس والگوس (افزایش زاویه بازوها)
- ۵ - قفسه سینه سپر مانند همراه با افزایش فاصله نوک سینه‌ها
- ۶ - قوس کامی بلند
- ۷ - لنفادم دست و پا
- ۸ - ناهنجاری‌های مادرزادی مثل کلیه نعل اسبی، آئورت دولتی و کوآرکتاسیون آئورت
- ۹ - عدم بروز صفات ثانویه جنسی در نوجوانی

سه‌گانه نوکلئوتیدی باعث اختلال عملکرد در ژن می‌گردد. سندرم X شکننده در اثر جهش ژن FMI روی بازوی بلند کروموزوم X (Xq27.3) است و دومین علت شایع عقب‌ماندگی بعد از داون می‌باشد.

شیوع آن در مردان بیشتر است.

سایر بیماری‌های ناشی از جهش تکرار سه‌گانه شامل هانتینگتون و دیستروفی میونیک هستند.

تشخیص

کشت سلول بیمار در محیط عاری از فولات، باعث یک رنگ‌آمیزی ناپیوسته یا تنگی در بازوی بلند X می‌گردد. امروزه تشخیص براساس آنالیز توالی‌های سه‌گانه تکراری در DNA انجام می‌شود.

علائم بالینی

۱ - عقب‌ماندگی ذهنی متوسط تا شدید در مردان مبتلا

۲ - صورت دراز یا فک تحتانی بزرگ

۳ - گوش‌های بزرگ رو به بیرون

۴ - بیضه‌های بزرگ (ماکروارکیدیسیم)

نکته مهم: شایع‌ترین اختلال در ۹۰٪ مردان مبتلا بعد از بلوغ، بیضه‌های بزرگ است.

ویژگی‌های خاص این بیماری از نظر توارث:

۱ - **وجود مردان ناقل:** ۲۰٪ افراد مذکر، ناقل یک جهش X شکننده هستند، ولی فنوتیپ بیماری را نشان نمی‌دهند.

۲ - **وجود زنان مبتلا:** ۳۰ تا ۵۰٪ زنان ناقل X شکننده، ممکن است ویژگی‌های شناختی خفیف یا اختلالات رفتاری بیماری را نشان دهد. این وضعیت برای بیماری وابسته به X مغلوب، ناشایع است. ۲۰٪ زنان ناقل نارسایی تولیدمثل زودرس دارند.

۳ - **انتظار وقوع (یا anticipation)** یعنی خصوصیات بالینی سندرم X شکننده در هر نسل بعدی بدتر می‌گردد. در واقع جهش به تدریج آسیب‌رسان‌تر می‌گردد.

این خصوصیات غیرمعمول ناشی از ماهیت دینامیک جهش هستند. یعنی در حالت طبیعی تعداد تکرارهای CGG در ژن FMR1 کم و حدود ۲۹ بار است. اما افراد مبتلا ۲۰۰ تا ۴۰۰۰ تکرار دارند. این جهش‌ها که جهش‌های کامل هستند می‌توانند از مرحله واسطه پیش‌جهشی منشأ بگیرند که ۵۲ تا ۲۰۰ بار تکرار CGG دارد. افراد مؤنث و مذکر ناقل دارای پیش‌جهش، هستند.

۱۰ - آمنوره اولیه در دختران نوجوان و کوتاهی قد و عدم تکامل پستان‌ها

۱۱ - وضعیت ذهنی نسبتاً طبیعی

۱۲ - هیپوتیروئیدیسم به خصوص در زنانی که ایزوکروموزوم XP دارند.

نکته مهم: ناهنجاری قلبی عروقی شایع‌ترین علت مرگ در کودکی است.

ریفت‌شناسی تخمدان در ترنر

تغییر شکل تخمدان‌ها به صورت نوارهای سفید از استرومای فیبرو بدون وجود فولیکول است که به آنها تخمدان نواری (streak ovary) گویند.

نکته مهم: تقریباً ۴۳٪ بیماران ترنر موزائیک هستند یا اختلالات ساختاری X دارند. شایع‌ترین حالت حذف بازوی کوتاه و تشکیل ایزوکروموزوم بازوی بلند (X)(q1۰) ۴۶,X است. افراد موزائیک یا دارای حذف، علائم خفیف‌تر داشته و ظاهر طبیعی دارند و ممکن است فقط دچار آمنوره اولیه شوند.

باتوژنر

در تکامل طبیعی جنین، تخمدان‌ها حاوی میلیون‌ها اووسیت هستند که اووسیت‌ها به تدریج از بین رفته و تا زمان یائسگی به ۱۰,۰۰۰ عدد می‌رسند. ولی در سندرم ترنر در غیاب کروموزوم X دوم، از دست رفتن سریع اووسیت‌ها رخ می‌دهد که تا ۲ سالگی تکمیل می‌شود. بنابراین یائسگی پیش از قاعدگی رخ می‌دهد و تخمدان‌ها فیروزه می‌شوند.

بعضی ژن‌هایی که برای رشد و تکامل بافت‌های سوماتیک لازمند، روی کروموزوم X هستند. از جمله ژن هومئوباکس کوتاه قدی (SHOX) که در موقعیت Xp22 قرار دارد. این ژن از محدود ژن‌هایی است که در هر دو کروموزوم X فعال است و یک همولوگ فعال روی کروموزوم Y نیز دارد و بنابراین زنان و مردان دو کپی از آن دارند. از دست رفتن یک کپی SHOX باعث کوتاه‌قدی می‌گردد.

اختلالات تک‌ژنی با توارث غیرمعمول

۱ - **جهش‌های ناشی از تکرار سه‌گانه**

سندرم X شکننده

سر دسته بیماری‌هایی است که جهش در آنها باعث توالی تکراری ۳ نوکلئوتید می‌گردد. در این بیماری‌ها، جهش با تقویت

این پیش‌جهش‌ها در هنگام ساختن تخمک (و نه اسپرماتوزن) می‌توانند به جهش کامل تبدیل شوند.

پاتوزن

محصول ژن FMR1 پروتئین FMRP است که پروتئین عقب‌ماندگی ذهنی است. وقتی تعداد تکرارهای سه‌گانه در این ژن از ۲۳۰ بار بیشتر می‌شود، DNA ناحیه ۵' ژن به صورت غیرمعمول متیله می‌شود و سپس متیلاسیون به سمت بالا و درون ناحیه پیش‌برنده ژن گسترش می‌یابد. این امر باعث مهار رونویسی FMR1 می‌گردد. عدم وجود FMRP باعث اختلالات فنوتیپ می‌گردد.

FMRP یک پروتئین متصل به RNA است که از سیتوپلاسم به هسته منتقل و از آنجا به mRNA اختصاصی متصل می‌گردد و آنها را به اکسون‌ها و دندریت‌ها منتقل می‌کند. مجموعه FMRP-mRNA در سیناپس‌ها نقش حیاتی در تنظیم ترجمه mRNAهای خاص دارد که در عملکرد سیناپسی نقش دارند.

نکته مهم: بالاترین سطوح FMRP طبیعی در بیضه‌ها و مغز است.

ترمور/آتاکسی شکننده

پیش‌جهش‌های ذکر شده CGG در ژن FMR1 بی‌ضرر نیستند بلکه باعث فنوتیپی مجزا از X شکننده می‌شوند. این سندرم زمانی کشف شد که مشخص شد ۲۰٪ زنان ناقل این پیش‌جهش دارای اختلال شناختی خفیف و نارسایی زودرس تخمدان قبل از ۴۰ سالگی هستند و ۵۰٪ مردان ناقل یک سندرم نورودژنراتیو پیشرونده از دهه ۶ بعد دارند. این سندرم ترمور/آتاکسی X شکننده نام دارد که با لرزش‌های ارادی و آتاکسی مخچه‌ای مشخص می‌گردد و به پارکینسون تبدیل می‌گردد.

پاتوزن

در این بیماری ژن FMR1 به جای متیله‌شدن و خاموش‌شدن، به رونویسی ادامه می‌دهد. لذا mRNAهای FMR1 حاوی CGG، آسیب‌رسان هستند و در هسته انکلوژیون‌های داخل سلولی تشکیل می‌دهند. mRNAهای تجمع یافته، پروتئین‌های متصل به RNA را فرامی‌خوانند. تجمع پروتئین‌های غیرطبیعی در سلول باعث بیماری می‌گردد.

سایر بیماری‌های مرتبط با توالی سه نوکلئوتیدی

حدود ۴۰ بیماری با این توالی‌ها شناخته شده‌اند مثل دیستروفی میوتونیک و هانتینگتون که ویژگی همه آنها تغییرات نورودژنراتیو است.

۱ - در همه موارد عملکرد ژن‌ها تغییر می‌یابد ولی آستانه تبدیل پیش‌جهش به جهش کامل متغیر است.

۲ - در سندرم X شکننده گسترش تکرارها در طی اووژن رخ می‌دهد، ولی در بقیه بیماری‌ها این مرحله در اسپرماتوزن رخ می‌دهد.

۳ - اگر گسترش تکرارها نواحی غیرترجمه شونده (غیرکدکننده) را درگیر کنند مثل سندرم X شکننده فقدان عملکرد رخ می‌دهد، زیرا ساخت پروتئین مثل FMRP مهار می‌شود.

۴ - اگر گسترش‌ها نواحی ترجمه شونده ژن را درگیر کنند مثل هانتینگتون منجر به تولید پروتئین‌های بد تا خورده می‌گردند. وقوع جهش‌ها باعث کسب عملکرد آسیب‌رسان می‌گردند. تکرارهای CAG باعث تولید پلی‌گلوتامین می‌شود و بنابراین به بیماری‌ها پلی‌گلوتامین می‌گویند که به صورت اختلال سیستم اعصاب است. تجمع پروتئین‌های بد تاخوردن نمای معمول این بیماری‌ها است.

۲ - بیماری‌های ناشی از جهش در ژن‌های

میتوکندری

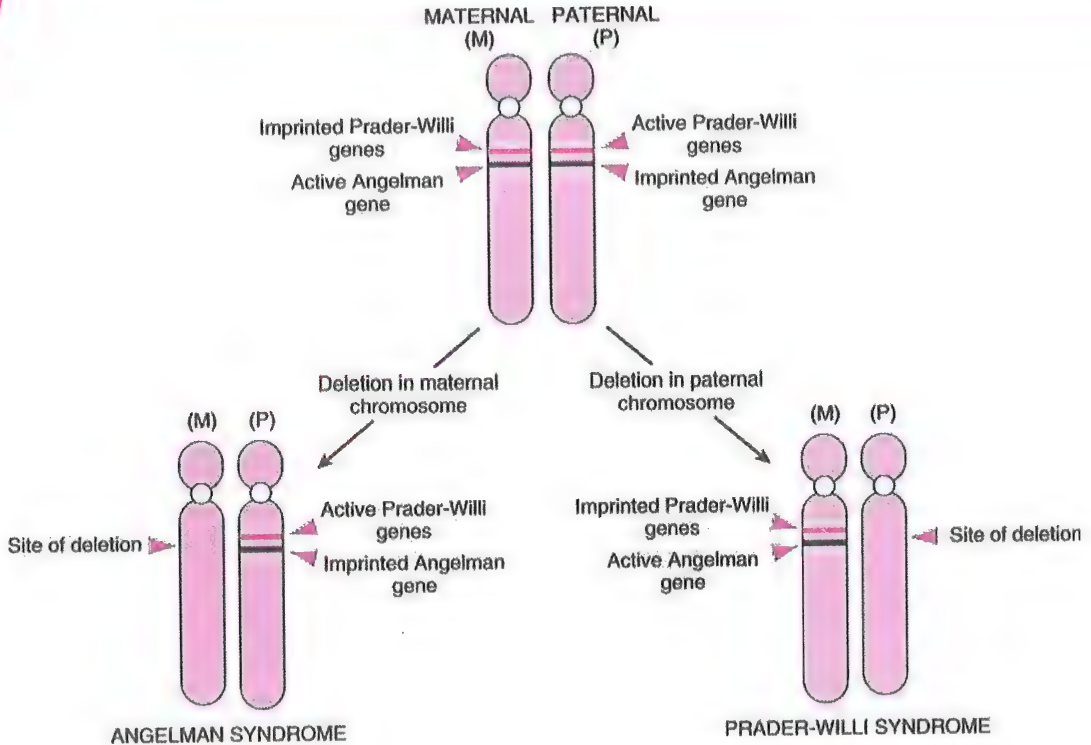
ژن‌های میتوکندری‌ها آنزیم‌های فسفوریلاسیون اکسیداتیو را کدگذاری می‌کنند. توارث DNA میتوکندری فقط از مادر می‌باشد زیرا تخمک حاوی اجزاء فراوان میتوکندری است. بنابراین مادر ژن‌های میتوکندری را به تمام فرزندان مذکر و مؤنث منتقل می‌کند. این بیماری‌ها نادر هستند و اغلب اعضای وابسته به فسفوریلاسیون اکسیداتیو مثل CNS، قلب، عضلات اسکلتی، کبد و کلیه مبتلا می‌شوند.

سردسته این بیماری‌ها **نوروپاتی اپتیک ارثی لبر** نام دارد که به صورت از دست رفتن پیشرونده دوطرفه بینایی مرکزی مشخص می‌گردد و منجر به کوری می‌گردد.

۳ - بیماری‌های ناشی از نواحی نشانگذاری شده:

پراسر ویلی و آنجلمن

همه انسان‌ها دو رونوشت از هر ژن از پدر و مادر به ارث می‌برند (البته به جز ژن‌های کروموزوم‌های جنسی مردان). قبلاً تصور



شکل ۷-۴. نمای دیاگرامی ژنتیک سندرم‌های آنجلمن و پرادر ویلی

علائم آن عقب‌ماندگی ذهنی، هیپوتونی، چاقی، دست و پاهای کوچک و هیپوگنادیسم هستند.

(B) آنجلمن

در این بیماران حذف همان ناحیه در کروموزوم مادری رخ می‌دهد. علائم آنها عقب‌ماندگی ذهنی و راه رفتن آتاکسیک و تشنج و خنده‌های نامتناسب هستند. به این بیماری سندرم عروسک شاد نیز می‌گویند.

پاتوژنز

در پرادر ویلی مجموعه ژن‌هایی از کروموزوم مادری ۱۵q۱۲ نشان‌گذاری و خاموش شده‌اند ولی آل پدري فعال است یک دسته از این ژن‌ها RNA هستی کوچک شاخص و متعددی (SnoRNA) را کد می‌کند که در پردازش mRNA دخیل است. در صورت حذف آل پدري بر اثر جهش، این بیماری رخ می‌دهد. برعکس، در آنجلمن ژن‌های پدري خاموش می‌گردند و بنابراین آل طبیعی مربوط به ژن UBE3A روی کروموزوم ۱۵

می‌شد که این دو رونوشت فرقی با هم ندارند ولی امروزه مشخص شده که در مورد چندین ژن تفاوت عملکردی بین رونوشت پدري و مادري وجود دارد.

این امر به دلیل روند اپی‌ژنتیک نشان‌گذاری ژنومی است که توسط آن ژن‌های همولوگ خاص در طی گامتوژنز پدري و مادري به صورت متمایزی غیرفعال می‌گردند. نشان‌گذاری مادري به معنای خاموشی آل مادري و نشان‌گذاری پدري به معنای خاموشی آل پدري است. نشان‌گذاری با متیلاسیون پیش‌برنده ژن مشخص می‌شود که باعث خاموشی ژن می‌گردد. نشان‌گذاری در اسپرم یا تخمک رخ می‌دهد و سپس به صورت پایدار به تمام سلول‌های سوماتیک مشتق از زیگوت منتقل می‌گردد.

(A) سندرم پرادر ویلی

در ۶۰ تا ۷۵ درصد موارد حذف بینابینی باند q۱۲ در بازوی بلند کروموزوم ۱۵ قابل شناسایی است. در همه موارد، حذف کروموزوم ۱۵ پدري را درگیر می‌کند.

از مادر منتقل می‌شود. این ژن آنزیم یوبی‌کیتین لیگاز را کد می‌کند که سایر پروتئین‌های سلولی را جهت تجزیه پروتئازومی مورد هدف قرار می‌دهد. حذف شدن این آلل مادری در اثر جهش، باعث آنجلمن می‌شود. تظاهرات عصبی آنجلمن ناشی از فقدان بیان UB3EA در نواحی خاصی از مغز است.

نکته مهم: گاهی در سندرم پرادر ویلی هر دو کپی کروموزوم ۱۵ از مادر منشأ می‌گیرند. این حالت **دی‌زومی تک‌والدی** نام دارد. اگر هر دو کپی از پدر منشأ بگیرند آنجلمن ایجاد می‌شود. این موارد از نظر فنوتیپ مشابه موارد قبلی هستند.

بیماری‌های کودکان

بیماری‌های ۴ هفته اول تولد بیشترین خطر مرگ را دارند. بین ۱ تا ۱۴ سالگی تصادفات مهم‌ترین علت مرگ هستند. ناهنجاری‌های مادرزادی بیشترین علت مرگ شیرخواران هستند.

ناهنجاری‌های مادرزادی

نقایص ساختمانی هستند که در بدو تولد وجود دارند ولی ممکن است برخی از آنها تا سال‌ها بعد ظهور نکنند. میزان بروز آنها ۱ در ۳۳ تولد است.

تعریف اصطلاحات مربوطه:

۱ - **مالفورماسیون (تغییر شکل)** خطاهای اولیه در ریخت‌زایی هستند. آنها معمولاً چند عاملی هستند. در این موارد یک روند تکامل غیرطبیعی با منشأ داخلی وجود دارد مثل ناهنجاری‌های مادرزادی قلبی

۲ - **گسیختگی‌ها (disruption)** در اثر تخریب ثانویه یک اندام یا ناحیه بدن که قبلاً از نظر تکاملی نرمال بوده است ایجاد می‌شوند. بنابراین در اینجا اختلال با منشأ خارجی وجود دارد. مثلاً نوارهای آمیونی حاصل از پارگی آمیون، دور قسمت‌هایی از جنین حلقه زده و باعث گسیختگی اندام‌ها می‌شوند. گسیختگی‌ها ارثی نیستند.

۳ - **بدشکلی‌ها (deformity)** آنها نیز اختلال با منشأ خارجی هستند و در ۲٪ نوزادان وجود دارند.

بدشکلی‌ها به دلیل تحت فشار قرارگرفتن موضعی یا منتشر جنین توسط نیروهای خارجی رخ می‌دهند. شایع‌ترین علت آنها محدودیت فضای رحم است چرا که در هفته ۳۵ تا ۳۸ افزایش سریع در اندازه جنین باعث محدودیت رحم می‌شود.

عواملی که احتمال فشار روی جنین را افزایش می‌دهند.

(A) عوامل مادری مثل اولین حاملگی، رحم کوچک، رحم

جدول ۵-۷. علل مرگ با توجه به سن

علل*	میزان ⁺
زیر ۱ سال	۵۸۲/۱
مالفورماسیون‌های مادرزادی، بدشکلی‌ها و اختلالات کروموزومی	
اختلالات ناشی از دوران بارداری کوتاه و وزن کم زمان تولد	
سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار (SIDS)	
نوزادی که تحت تأثیر عوارض مادری بارداری قرار گرفته است	
تصادفات (صدمات غیر عمدی)	
نوزادی که تحت تأثیر عوارض جفتی، بند ناف و غشاهای قرار گرفته است	
سپسیس باکتریایی نوزادان	
سندرم زجر تنفسی نوزادان	
بیماری‌های سیستم گردش خون	
خونریزی نوزادی	
۱-۴ سالگی	۲۴
تصادفات (صدمات غیر عمدی)	
مالفورماسیون‌های مادرزادی، بدشکلی‌ها، اختلالات کروموزومی	
تجاوز (قتل)	
۱-۴ سالگی	۲۸/۳
تومورهای بدخیم	
بیماری‌های قلبی #	
۵-۹ سالگی	۱۲/۵
حوادث (اتفاقات غیر مترقبه)	
تومورهای بدخیم	
مالفورماسیون‌های مادرزادی، بدشکلی‌ها و اختلالات کروموزومی	
تجاوز (قتل)	
آنفلوآنزا و پنومونی	
۱۰-۱۴ سالگی	۱۵/۷
حوادث (اتفاقات غیر مترقبه)	
تومورهای بدخیم	
آسیب عمدی به خود (خودکشی)	
تجاوز (قتل)	
مالفورماسیون‌های مادرزادی، بدشکلی‌ها، اختلالات کروموزومی	

* علل به ترتیب کاهش فراوانی، فهرست شده‌اند. تمام علل و میزان‌ها،

براساس آمار ۲۰۰۸ (داده نهایی) و ۲۰۰۹ (داده اولیه) می‌باشند.

+ میزان‌ها تعداد موارد مرگ به ازای هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر جمعیت را در هر

گروه سنی نشان می‌دهد.

به جز بیماری‌های قلبی مادرزادی.

سیستم اعصاب مرکزی می‌گردد.

۳ - داروی تالیدومید که قبلاً به عنوان آرام‌بخش مصرف می‌شد باعث مالفورماسیون اندام جنین می‌شد.

۴ - الکل. نوزادان مادران الکلی دچار سندرم جنینی الکلی می‌گردند که شامل عقب‌ماندگی رشد، آنومالی صورت، میکروسفالی، شکاف پلکی کوتاه و هیپوپلازی فک فوقانی و اختلال روانی - حرکتی است.

۵ - نیکوتین دود سیگار در مادران باعث سقط خودبخودی، زایمان زودرس و اختلالات جفتی می‌گردد و در نوزادان باعث وزن کم و سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار می‌گردد.

۶ - دیابت مادری زیرا هیپرگلیسمی باعث افزایش انسولین در بدن جنین و ایجاد ماکروزومی، ارگانومگالی، افزایش توده عضلانی، آنومالی‌های قلبی و نقایص لوله عصبی و مالفورماسیون‌های CNS می‌گردد.

(C) **توارث مولتی فاکتوریال:**

بیانگر ارتباط متقابل عوامل محیطی با ژن‌ها است و شایع‌ترین علت مالفورماسیون‌های مادرزادی است. مثال آن شکاف لب و شکاف کام و نقایص لوله عصبی هستند.

نکته مهم: کاهش بروز نقایص لوله عصبی بر اثر مصرف اسید فولیک توسط مادر نشانه نقش عوامل محیطی در توارث مولتی فاکتوریال است.

پاتوژن آنومالی‌های مادرزادی

دو اصل مهم در این مورد وجود دارد:

۱ - زمان‌بندی آسیب تراژوژن اثر مهمی بر وقوع و نوع آنومالی دارد.

(A) در مرحله زودرس رویانی یعنی ۳ هفته اول پس از لقاح، عامل آسیب‌رسان یا باعث مرگ و سقط جنین می‌شود و یا اینکه به سلول‌های کمی آسیب رسانده و جنین دچار نقص نمی‌شود.
(B) در بین هفته‌های ۳ تا ۹ (اندام‌زایی) بعد از لقاح رویان به تراژوژن‌ها بی‌نهایت حساس است و حداکثر حساسیت در هفته ۴ و ۵ است.

(C) در دوره جنینی (یعنی هفته ۹ تا تولد) رشد و بلوغ اندام‌ها بیشتر شده و کاهش حساسیت به تراژوژن‌ها رخ می‌دهد. در این مرحله جنین مستعد تأخیر رشد یا آسیب به اندام‌های از قبل تشکیل شده است.

۲ - اثر متقابل بین تراژوژن‌های محیطی و نقایص ژنتیکی وجود دارد، به طوری که آنومالی‌های ناشی از تراژوژن‌ها، توسط

بدشکل، رحم دو شاخ و لیومیوم‌ها.

(B) عوامل جنینی مثل چندقلویی، الیگوهیدرامنیوس و پرزانتاسیون غیرطبیعی جنین.

۴ - **توالی (Sequence)**

مربوط به چند ناهنجاری مادرزادی است که ناشی از اثرات ثانویه یک انحراف موضعی منفرد در اندام‌زایی هستند. عامل شروع کننده می‌تواند یک گسیختگی یا بدشکلی باشد. نمونه آن الیگوهیدرامنیوس یا سندرم پاتر است.

الیگوهیدرامنیوس (کاهش مایع آمنیوتیک) بر اثر نشت مزمن مایع آمنیوتیک، نارسایی رحمی - جفتی، هیپرانتاسیون مادری، توکسمی حاملگی و عدم تشکیل کلیه در جنین رخ می‌دهد.

الیگوهیدرامنیوس باعث فشار به جنین شده و باعث صورت پهن، ناهنجاری دست و پا و دررفتگی مفصل ران و اختلال رشد دیواره سینه و ریه‌ها در جنین می‌گردد.

۵ - **سندرم مالفورماسیون** به حضور چند نقص گفته می‌شود که نمی‌توان آنها را بر مبنای یک خطای اولیه منفرد محدود توجیه کرد. سندرم‌ها در اثر عامل واحد مثل عفونت ویروسی یا اختلالات کروموزومی خاص رخ می‌دهند.

۶ - **آترزی** یعنی فقدان کامل یک اندام یا پیش‌سازهای آن

۷ - **پلازی** یعنی عدم تکامل یک اندام

۸ - **هیپوپلازی** یعنی تکامل کمتر از حد طبیعی

۹ - **آترزی** یعنی فقدان سوراخ معمولاً در یک عضو احشایی توخالی یا در یک مجرا مانند روده و مجاری صفراوی

علل ناهنجاری‌های مادرزادی

(A) **علل ژنتیکی** مثل سندرم داون، تری‌زومی‌ها، سندرم ترنر و کلاین فیلتر. اغلب اختلالات در طی گامتوژن رخ می‌دهند و خانوادگی نیستند. همچنین گاهی جهش‌های تک‌ژنی عامل آنها هستند مثلاً در هولوپروزنسفالی (شایع‌ترین نقص تکاملی قسمت قدامی مغز و میانی صورت)، جهش حذف عملکرد در مسیرهای پیام‌رسان Hedgehog نقش اساسی دارند.

(B) **علل محیطی** مثل عفونت‌های ویروسی، داروها و پرتوتابی در حاملگی.

مثال‌ها عبارتند از:

۱ - سرخچه قبلاً علت مهمی بوده و باعث امبریوپاتی سرخچه‌ای و سرخچه مادرزادی می‌گردید.

۲ - عفونت مادر با ویروس زیکا باعث اختلال شدید

می‌شود. این اثر همان اثر مسیر Hedhog است و سیکلویامین مهارکننده این مسیر است.

۲ - والپروئیک اسید یک داروی ضد تشنج و تراتوژن است. این دارو بیان فاکتورهای رونویسی هوموباکس (HOX) را مختل می‌کند که این پروتئین در تکامل مهره‌ها و اندام‌های ساختارهای کرانیوفاشیال دخالت دارد. علائم بالینی جهش در ژن‌های HOX مشابه خصوصیات امبریوپاتی والپروئیک اسید است.

۳ - اسید رتینوئیک تمام ترانس (مشتق ویتامین A) برای تکامل و تمایز ضروری است و فقدان آن در دوره جنینی باعث ناهنجاری چشم، ادراری تناسلی، قلبی، دیافراگم و ریه می‌شود. البته تماس با مقادیر زیاد آن هم تراتوژن است و نوزدان متولد از مادران که در هنگام بارداری تحت درمان با اسید رتینوئیک بوده‌اند دچار امبریوپاتی اسید رتینوئیک می‌شوند، که شامل نقایص CNS، قلب و کرانیوفاشیال و شکاف لب و شکاف کام می‌باشد.

شکاف کام ناشی از اختلال در اجزای مسیر پیام‌رسانی $TGF\beta$ است.

عفونت‌های حوالی تولد

عفونت‌ها از دو طریق در جنین و نوزاد ایجاد می‌شوند.

۱ - **صعودی** از طریق گردن رحم یا هنگام زایمان رخ می‌دهند مثلاً عفونت استرپتوکوک آلفا همولیتیک و عفونت هرپس.

عفونت جنین با کوریوآمینیوت (التهاب پرده‌های جفتی) و فونزیت (التهاب طناب نافه) همراه می‌گردد و باعث پنومونی و سپسیس و مننژیت نوزادی می‌گردد.

۲ - **منتقله از راه جفت**. عفونت‌ها یا از طریق عبور از جفت به جنین می‌رسند که در هر زمانی ممکن است رخ دهد و یا از طریق انتقال خون مادر به جنین در طی زایمان مثل هپاتیت B و HIV.

عفونت‌های توکسوپلازما، مالاریا و ویروس‌ها و لیستریا و تریومنا از طریق خون منتقل می‌شوند.

مهم‌ترین عفونت‌های منتقله از راه جفت TORCH هستند یعنی توکسوپلازما، سرخچه، سیتومگالوویروس، هرپس و سایر میکروب‌ها مثل تریومنا پالیدوم.

- عفونت TORCH در اوایل بارداری باعث عوارض مزمن در شیرخواران مثل محدودیت رشد، عقب‌ماندگی ذهنی،

جدول ۶-۷. علل مالفورماسیون‌های مادرزادی در انسان

علت	فراوانی	مالفورماسیون* (%)
ژنتیکی		
انحرافات کروموزومی	۱۵-۱۰	
توارث مندلی	۱۰-۲	
محیطی		
عفونت‌های مادری / جفتی	۳-۲	
سرخچه		
توکسوپلاسموز		
سیفلیس		
عفونت سیتومگالوویروس		
عفونت ویروس نقص ایمنی انسانی		
عفونت ویروس زیکا (Zika)		
بیماری مادری	۸-۶	
دیابت		
فنبیل کتونوری		
اندوکرینوپاتی‌ها		
داروها و مواد شیمیایی	۱~	
الکل		
آنتاگونیست اسید فولیک		
آندروژن‌ها		
فنی توئین		
تالیدومید		
وارفارین		
۱۳ - سیس رتینوئیک اسید		
سایر موارد		
تشعشع	۱~	
مولتی فاکتوریال	۲۵-۲۰	
ناشناخته	۶۰-۴۰	

* تولدهای زنده

نقایص ژنتیکی مورد هدف آنها در نسل‌های بعدی تکرار می‌شوند.

مثال‌ها عبارتند از:

۱ - سیکلویامین که یک تراتوژن گیاهی است باعث هولوپروزنسفالی و وجود یک چشم منفرد در جنین در گوسفندان

است که به دلیل تشکیل غشاهایی در فضاهای هوایی نوزاد **بیماری غشاء هیالین** نیز نام دارد. علت اصلی آن نارسى نوزاد است.

علت کمتر شایع عبارتند از: استفاده از داروی آرامبخش مادر، آسیب به سر جنین در طی زایمان، آسپیراسیون خون یا مایع آمنیوتیک، هیپوکسی داخل رحمی ناشی از فشار پیچیدن بند ناف به دور گردن جنین.

پاتوژنز

RDS در ۶۰٪ نوزادان قبل از هفته ۲۸ رخ می‌دهد. علل مرتبط مهم جنس مذکر، دیابت مادر و زایمان سزارین می‌باشند. نقص اساسی در RDS، ناتوانایی ریه نابالغ در تولید سورفاکتانت کافی است. سورفاکتانت متشکل از فسفولیپیدهای سطحی عمدتاً لسیتین (دی‌پالمیتیل فسفاتیدیل کولین) و دو گروه پروتئین است. سورفاکتانت توسط پنوموسیت‌های نوع ۲ تولید می‌شود و به سرعت با تنفس نوزاد سطح آلئول‌ها را پوشانده و کشش سطحی را کاهش می‌دهد و فشار مورد نیاز برای باز نگهداشتن آلئول‌ها را کاهش می‌دهد. ریه مبتلا به کمبود سورفاکتانت تمایل به کلاپس دارد. بنابراین شیرخوار سریعاً از تنفس خسته می‌شود و آتلکتازی منتشر ایجاد می‌گردد. هیپوکسی حاصل از آن باعث آسیب اپی‌تلیال و اندوتلیال و تشکیل غشاء هیالین می‌گردد.

عوامل تنظیم‌کننده سورفاکتانت

هورمون‌ها ساخته‌شدن سورفاکتانت را تنظیم می‌کنند. کورتیکواستروئیدها تشکیل سورفاکتانت را تحریک می‌کنند و خطر RDS را کاهش می‌دهند. برعکس انسولین بالای نوزادان مادران دیابتی، ساخته‌شدن سورفاکتانت را مهار می‌کند. زایمان طبیعی تولید سورفاکتانت را تحریک می‌کند. در سزارین سورفاکتانت کمتر است و خطر RDS بیشتر است.

تظاهرات بالینی و درمان

به میزان بلوغ و وزن زمان تولد و شروع درمان وابسته است. اصولاً در این نوزادان کلاپس ریه و آتلکتازی منتشر و هیپوکسی رخ می‌دهد که باعث RDS می‌گردد.

تمرکز اصلی درمان بر القاء بلوغ ریه جنین و به تأخیر انداختن زایمان است تا بلوغ ریه جنین کامل شود. آنالیز فسفولیپیدهای مایع آمنیوتیک، سطح سورفاکتانت موجود در

کاتاراکت و آنومالی‌های مادرزادی قلبی می‌شوند.

- عفونت TORCH در اواخر بارداری باعث انسفالیت، کوریوآمینیوت، هپاتواسپلنومگالی، پنومونی و میوکاردیت می‌گردد.

نارسی نوزاد و محدودیت رشد جنین

نارس بودن به تولد نوزاد قبل از هفته ۳۷ گفته می‌شود و دومین علت شایع مرگ نوزادی پس از آنومالی‌های مادرزادی است. مهم‌ترین عوامل خطر نارسی عبارتند از: پارگی زودرس غشاها، عفونت داخل رحمی، کوریوآمینیوت، اختلالات ساختاری رحم و جفت و حاملگی چندقلویی.

عوارض مهم نارسی عبارتند از:

۱ - سندرم زجر تنفسی نوزادان یا بیماری غشاء هیالین

۲ - انتروکولیت نکروزان

۳ - سپسیس

۴ - خونریزی داخل بطن و ماتریکس زایا

۵ - تأخیر تکامل نوزاد

نکته: نوزادان نارس دارای وزن تولد کمتر از ۲۵۰۰ گرم هستند. گاهی نوزادانی که در زمان طبیعی متولد می‌شوند وزن کمتر از معمول دارند که این حالت محدودیت رشد داخل رحمی (SGA) نام دارند.

علل SGA عبارتند از:

۱ - **ناهنجاری‌های جنینی** مثل اختلالات کروموزومی، آنومالی‌های مادرزادی و عفونت‌های مادرزادی. در این حالت معمولاً محدودیت رشد قرینه است.

۲ - **ناهنجاری جفتی** مثل جفت سرراهی و کنده‌شدن جفت یا انفارکتوس جفت. در این حالت محدودیت رشد جنین غیرقرینه است. یعنی مغز در مقایسه با ارگان‌های داخلی مثل کبد دست نخورده است.

۳ - **فاکتورهای مادری:** این گروه شایع‌ترین علل SGA هستند. مثال‌های مهم شامل پره‌کلامپسی و فشارخون مادری و اختلالات انعقادی اکتسابی یا ارثی مادری هستند.

موارد قابل پیشگیری مادری شامل سوءمصرف مواد مخدر، مصرف الکل و کشیدن سیگار و داروهایی مثل فنوتئین و سوءتغذیه مادر (مخصوصاً هیپوگلیسمی طولانی مدت) می‌باشند.

سندرم زجر تنفسی نوزادان

شایع‌ترین علت زجر تنفسی نوزادان سندرم زجر تنفسی (RDS)

هستند که باعث تخریب بافتی می‌شوند. واسطه‌های التهابی نیز مؤثرند که مهم‌ترین آنها فاکتور فعال‌کننده پلاکتی (PAF) است که باعث افزایش نفوذپذیری مخاطی و افزایش آپوپتوز انتروسیت‌ها و اختلال در اتصالات محکم بین سلولی است.

علائم بالینی

عمدتاً بیماری ایلئوم انتهای و سکوم و کولون راست را درگیر می‌کند. قطعه مبتلا متسع و شکننده بوده و احتقان دارد و ممکن است گانگرن شده باشد. ممکن است سوراخ‌شدن روده و پریتونیت دیده شود.

سیر بالینی با شروع مدفوع خونی و اتساع شکمی و کلاپس گردش خون می‌باشد. در گرافی شکم گاز در جدار روده (پنوماتوز روده‌ای) دیده می‌شود.

ریفت‌شناسی

نکروز انعقادی دیواره‌ای یا مخاطی روده، زخم، کلونیزاسیون باکتری‌ها و حباب‌گاز در زیرمخاط وجود دارند. شواهد ترمیم مثل بافت گرانولاسیون و فیبروز مدت کوتاهی بعد از بهبودی دیده می‌شوند.

درمان

اغلب در صورت تشخیص زودرس به صورت محافظه‌کارانه است، اما بسیاری موارد (۲۰ تا ۶۰ درصد) نیاز به برداشتن قطعه نکروتیک است. NEC با مرگ و میر بالایی همراه است و شیرخواران زنده مانده دچار فیبروز و تنگی می‌شوند.

سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار (SIDS)

SIDS یعنی مرگ ناگهانی و غیرمنتظره شیرخوار با سن زیر یک سال که علت مرگ بعد از ارزیابی دقیق و اتوپسی کامل و بررسی شرح حال بالینی نامشخص بماند.

اگر در اتوپسی یک علت مشخص یافت شود SUID نام دارد.

مرگ عمدتاً در هنگام خواب رخ می‌دهد و نام دیگر آن مرگ در گهواره است.

SIDS علت اصلی مرگ بین سنین ۱ ماه و یک سالگی است و سومین علت مرگ در کل شیرخوارگی پس از آنومالی‌های مادرزادی و نارسایی است.

در اکثر موارد شیرخوار کمتر از ۶ ماه است. وجود سابقه در

آلئول‌ها را تخمین می‌زند. استفاده پروفیلاکتیک از سورفاکتانت در هنگام تولد برای نوزادان نارس سودمند است. موارد بدون عارضه در طی ۳ تا ۴ روز بهبود می‌یابند. معمولاً نوزادان نیازمند اکسیژن با غلظت بالا هستند که با ونتیلیاتور تجویز می‌شود. درمان با کورتیکواستروئیدها نیز باعث القای بلوغ ریه جنین می‌گردد.

عوارض درمان با اکسیژن در نوزادان

۱ - فیبروپلازی خلف عدسی یا رتینوپاتی نوزادان نارس. استفاده از اکسیژن باعث مهار تولید VEGF می‌گردد و سلول‌های اندوتلیال آپوپتوز می‌شوند. در مرحله بازگشت به هوای اتاق، سطوح VEGF افزایش یافته و باعث تشکیل عروق جدید در شبکیه می‌شود.

۲ - دیسپلازی ریوی - برونشی شدید که به دلیل اکسیژن زیاد، هایپرونتیلیاسیون، نارس بودن، سایتوکاین‌ها، اختلال در تکامل عروقی و کاهش دیواره‌دار شدن آلئول‌ها ایجاد می‌گردد. سایر عوارض در نوزادان بهبود یافته از RDS شامل بازماندن مجاری شریانی (PDA) و خونریزی داخل بطنی و انتروکولیت نکروزان می‌باشند.

ریفت‌شناسی RDS

ریه‌ها اندازه طبیعی دارند. ولی سنگین و بی‌هوا هستند. ریه‌ها رنگ ارغوانی لکه‌دار دارند. در میکروسکوپی، بافت توپر با آلئول‌های تکامل نیافته دیده می‌شود که اغلب آلئول‌ها دچار کلاپس شده‌اند. در مراحل اولیه بقایای سلولی نکروتیک در برونشیول‌های انتهایی و مجاری هوایی دیده می‌شود. در مراحل بعدی غشاهای آئوزینوفیلی هیالین برونشیول‌های تنفسی و مجاری و آلئول‌ها را می‌پوشاند. این غشاهای سلول اپی‌تلیال نکروتیک همراه با پروتئین‌های پلاسمایی هستند. فقدان واکنش نوتروفیلی نیز دیده می‌شود. در مراحل بعد تکثیر پنوموسیت‌های نوع ۲ و فیبروز بینابینی دیده می‌شود.

انتروکولیت نکروزان (NEC)

عمدتاً در نوزادان نارس رخ می‌دهد. بروز آن با سن حاملگی نسبت معکوس دارد. NEC ۱ مورد در ۱۰ نوزاد نارس (با وزن تولد بسیار پایین زیر ۱۵۰۰ گرم) رخ می‌دهد.

پاتوژن

نارس بودن و تغذیه روده‌ای نوزاد و همچنین باکتری‌ها مؤثر

است. این بیماری می‌تواند به صورت ادم منتشر و کشنده باشد (هیدروپس جنینی) و یا به صورت درجات خفیف افیوژن جنب و صفاق و تجمع مایع در پشت گردن باشد مثل کیستیک هیگروم. امروزه علل غیرایمنی شایع‌ترین هستند (مثل نقایص کروموزومی و قلبی عروقی).

هیدروپس ایمنی

یک بیماری همولیتیک با واسطه آنتی‌بادی در نوزادان است که در اثر ناسازگاری گروه خونی مادر و جنین ایجاد می‌شود. در این حالت جنین آنتی‌ژن‌های سلول‌های قرمز پدر را به ارث می‌برد که برای مادر بیگانه هستند. شایع‌ترین علل ایمنی Rh و ABO هستند.

در گروه Rh فقط آنتی‌ژن D عامل این بیماری است. سلول‌های قرمز جنین ممکن است در سه ماه آخر حاملگی یا در جریان زایمان به خون مادر وارد شوند. بنابراین مادر حساس شده و آنتی‌بادی تولید می‌کند که از جفت عبور کرده وارد جنین شده و باعث لیز گلبول‌های قرمز جنین شود و در نتیجه آنمی پیشرونده در جنین همراه با ایسکمی بافتی و نارسایی قلبی داخل رحمی و تجمع مایع محیطی (ادم) رخ می‌دهد. انتهای این مسیر نارسایی قلبی است.

چند عامل روی پاسخ ایمنی مادر تأثیر دارند:

۱ - وجود همزمان ناسازگاری ABO مادر را در برابر ایمن‌سازی Rh محافظت می‌کند زیرا ایزوهماگلویتین‌ها (آنتی A یا آنتی B) بلافاصله گلبول قرمز را حذف می‌کنند.

۲ - پاسخ آنتی‌بادی به مقدار آنتی‌ژن بستگی دارد. بیماری همولیتیک زمانی که بیشتر از ۱ میلی‌لیتر گلبول قرمز Rh مثبت وارد خون مادر شود رخ می‌دهد.

۳ - ایزوتیپ آنتی‌بادی مهم است. زیرا IgM قادر به عبور از جفت نیست ولی IgG می‌تواند عبور کند. اولین مواجهه مادر با Rh جنین باعث تولید IgM می‌شود و بنابراین بیماری همولیتیک در حاملگی اول بسیار ناشایع است. مواجهه در حاملگی دوم یا سوم پاسخ IgG سریع ایجاد می‌کند.

درمان

به مادران Rh منفی در ۲۸ هفتگی و طی ۷۲ ساعت پس از زایمان نوزاد Rh مثبت، ایمونوگلوبین Rh (RhIg) تجویز می‌شود که باعث مسدود کردن محل آنتی‌ژن روی گلبول قرمز جنین شود.

فرزند قبلی شانس وقوع آن را ۵ برابر بالا می‌برد. حتماً باید کودک‌آزاری تروماتیک رد شود.

پاتوژنز

SIDS چند عاملی است و سه عامل در آن دخیل هستند:

۱ - شیرخوار آسیب‌پذیر

۲ - دوره تکاملی بحرانی در حفظ هموستاتیک

۳ - علل استرس‌زای برونزاد

SIDS به دلیل تکامل تأخیری در کنترل قلبی عروقی و بیداری ایجاد می‌شود. در حالت طبیعی ساقه مغز و بصل‌النخاع در پاسخ بیداری بدن در برابر آزارها مثل هیپوکسی و استرس دمایی و هایپرکاری دخال‌ت دارند. سیستم سروتونین بصل‌النخاع در این پاسخ و سایر اعمال کلیدی مثل فشارخون و تنفس دخالت دارد. بنابراین اختلالات در مسیرهای پیام‌رسانی سروتونین ساقه مغز باعث SIDS می‌شود.

مهم‌ترین عوامل خطر محیطی قابل اصلاح SIDS، خوابیدن به روی شکم، خوابیدن روی سطح نرم و استرس دمایی هستند. زیرا پاسخ بیداری در این موارد ضعیف‌تر است. بنابراین مهم‌ترین توصیه، خواباندن شیرخوار به پشت است.

نکته: علل مشخص باعث SUID می‌شوند که عفونت‌ها مثل میوکاردیت ویروسی و پنومونی شایع‌ترین علل SUID هستند و بعد از آنها آنومالی‌های مادرزادی و علل ژنتیکی قرار دارند.

یکی از علل ژنتیکی SUID اختلال اکسیداسیون اسید چرب در میتوکندری به دلیل نقص در آنزیم‌های اکسیداتیو اسید چرب است. شایع‌ترین این آنزیم‌ها کمبود آسیل کوآنزیم A دهیدروژناز است. همچنین جهش در کانال سدیم و پتاسیم قلب و طولانی‌شدن QT باعث آریتمی قلبی می‌گردد.

ریفت‌شناسی SIDS

۱ - وجود پتشی‌های متعدد شایع‌ترین یافته (۸۰٪ موارد) در اتوپسی است که در تیموس، پلور احشایی و جداری و پریکارد دیده می‌شود.

۲ - ریه‌ها محتقن و پرخون بوده و ادم ریوی وجود دارد.

۳ - هیپوپلازی هسته قوسی و اختلالات کمیته در نورون‌های ساقه مغز دیده می‌شود.

هیدروپس جنینی

به معنای تجمع مایع ادم در جنین در طی رشد داخل رحمی

جدول ۷-۷. عوامل مرتبط با سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار (SIDS)

والدین	محیط
سن پایین مادر (زیر ۲۰ سال)	— خوابیدن در وضعیت دمر
سیگار کشیدن مادر در طی بارداری	— خوابیدن روی سطوح نرم
سواستفاده از داروها در هر کدام از والدین، مخصوصاً مصرف ماری‌جوآنا	— هیپرترمی
توسط پدر و مصرف کوکائین و تریاک توسط مادر	— خوابیدن همراه والدین در سه ماهه اول زندگی
فواصل کوتاه بین حاملگی‌ها	اختلالات بعد از مرگ که در موارد مرگ ناگهانی غیرمنتظره شیرخوار (SUID) یافت شده است *
عدم وجود یا با تأخیر بودن مراقبت‌های قبل از تولد	عقونتها
گروه اجتماعی - اقتصادی پایین	میوکاردیت و ویروسی
نژاد آمریکایی هندی تبار یا آمریکایی آفریقایی تبار (عوامل اقتصادی - اجتماعی)	برونکوپنومونی
شیرخوار	آنومالی‌های مادرزادی تشخیص داده نشده
اختلالات ساقه مغز همراه با تکامل تأخیری کنترل بیداری و قلبی - ریوی	تنگی مادرزادی آئورت
زودرس بودن و یا وزن کم زمان تولد	منشأ گرفتن نادرست شریان کرونر چپ از شریان ریوی
جنس مذکر	کودک‌آزاری تروماتیک
حاصل تولد چندقلویی	خفه کردن عمدی (فرزندکشی)
SIDS در خواهر یا برادر قبلی	نقایص ژنتیکی و متابولیک
عفونت تنفسی اخیر	سندرم QT طولانی (جهش‌های SCN5A و KCNQ1)
پلی‌مورفیسم‌های رده زیا در ژن‌های سیستم عصبی اتونوم	اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب (جهش‌های MCAD, SCHAD, LCHAD)
	کاردیومیوپاتی هیستوسیتوتیک (جهش‌های MTCYB)
	پاسخ التهابی غیرطبیعی (حذف‌های نسبی در C4a و C4b)

* SIDS، تنها علت SUIDها نیست، بلکه با رد سایر علل، تشخیص داده می‌شود. بنابراین انجام اتوپسی می‌تواند یافته‌هایی را که علت SUID را مشخص می‌کنند، نشان دهد. به این موارد نباید با قاطعیت برچسب "SIDS" زده شود.

C4، جزء ۴ کمپلمان؛ KCNQ1، کانال پتاسیم با دروازه ولتاژی؛ LCHAD: ۳ هیدروکسی اسیل کوآنزیم A دهیدروژناز زنجیره بلند؛ MCAD، آسیل کوآنزیم A دهیدروژناز با زنجیره متوسط؛ MTCYB، سیتوکروم b میتوکندری؛ SCHAD، ۳ - هیدروکسی اسیل کوآنزیم A دهیدروژناز زنجیره کوتاه؛ SCN5A، کانال سدیمی با دروازه ولتاژی.

آنتی‌بادی IgG علیه گروه A و B هستند و بنابراین حتی اولین نوزاد نیز دچار بیماری همولیز می‌گردد.

روش مؤثری برای جلوگیری از ناسازگاری ABO وجود ندارد.

هیدروپس غیرایمنی

علل آن عبارتند از:

- ۱ - علل ساختاری قلبی عروقی و اختلالات عملکردی قلب مثل آریتمی‌ها که باعث نارسایی قلب جنینی و هیدروپس می‌شوند.

در حال حاضر ناسازگاری Rh بسیار شیوع کمی دارد. بنابراین امروزه شایع‌ترین بیماری همولیتیک نوزادان ناشی از ناسازگاری ABO است. اگرچه ناسازگاری ABO در ۲۰ تا ۲۵ درصد حاملگی‌ها رخ می‌دهد، ولی بخش کمی از نوزادان دچار بیماری همولیتیک می‌شوند و شدت آن بسیار کمتر از ناسازگاری Rh است.

بیماری ABO فقط در نوزادان با گروه خونی A و B رخ می‌دهد که مادر O دارند. اما به دلایل نامشخص، برخی زنان گروه خونی O، حتی بدون حساس‌سازی قبلی هم دارای

پاروویروس را در پیش‌سازهای اریترئوئیدی مغز استخوان مشاهده کرد.

ریفت‌شناسی

- ۱ - هیدروپس جنینی شدیدترین تظاهرات را دارد و در موارد خفیف ادم در حفرات، افیوژن جنبی و صفاقی و تجمع مایع در پشت گردن دیده می‌شود.
- ۲ - وجودنماهای دیس مورفیک نشانۀ اختلالات تکروموزومی است.
- ۳ - بزرگی کبد و طحال و نارسایی قلبی دیده می‌شود.
- ۴ - هیپرپلازی جبرانی پیش‌سازهای اریترئوئیدی در مغز استخوان (به استثنای کم‌خونی آپلاستیک پاروویروس)
- ۵ - خونسازی خارج مغز استخوان در کبد و طحال و کلیه‌ها و ریه‌ها و غدد لنفاوی و قلب
- ۶ - افزایش اریتروبلاست‌های نابالغ و نورموبلاست‌ها در گردش خون که *اریتروبلاستوز جنینی* نام دارد.
- ۷ - افزایش بیلی‌روبین جنین و نوزاد (معمولاً بالای ۲۰mg/dL در شیرخواران رسیده) که باعث آسیب دستگاه اعصاب مرکزی می‌شود. بیلی‌روبین غیرکونژوگه وارد مغز شده و در گانگلیون‌های قاعده‌ای و ساقه مغز رسوب می‌کند و به آنها نمای زردرنگ می‌بخشد که کرن‌ایکتروس نام دارد. بیلی‌روبین برای بافت مغز سمی است.

تشخیص و درمان

تست کومبس مستقیم نشانگر وجود آنتی‌بادی مادری روی گلبول‌های قرمز جنین است که روی بند ناف جنین انجام می‌شود.

می‌توان با استفاده از DNA آزاد جنین در خون مادر وضعیت Rh جنین را مشخص کرد. همولیز شدید داخل رحمی با ترانسفوزیون داخل عروقی جنین و زایمان زودتر از موعد قابل درمان است. بعد از تولد فوتوتراپی باعث کاهش سطح بیلی‌روبین می‌شود. تجویز RhIg از وقوع هیدروپس در حاملگی‌های بعدی جلوگیری می‌کند.

نکته: در موارد کشنده هیدروپس، تعیین علت آن و بررسی کروموزومی الزامی است.

تومورهای شیرخوارگی و کودکی

تومورهای بدخیم دومین علت مرگ کودکان سن ۴ تا ۱۴ سالگی هستند.

جدول ۸-۷. علل عمده هیدروپس جنینی*

قلبی عروقی
مالفورماسیون‌ها
تاکی‌آریتی‌ها
نارسایی با برون‌ده بالا
کروموزومی
سندرم ترنر
تری‌زومی ۲۱، تری‌زومی ۱۸
علل توراسیک
مالفورماسیون آدنوماتوئید سیستمیک
هرنی دیافراگماتیک
آنتی‌جینی
α - تالاسمی هموزیگوت
پاروویروس B19
هیدروپس با واسطه ایمنی (ناسازگاری ABO و Rh)
حاملگی دوقلویی
ترانسفوزیون قل به قل
عفونت‌ها (به جز پاروویروس)
سیتومگالوویروس
سیفلیس
توکسوپلاسموزیس
مالفورماسیون‌های ادراری - تناسلی
تومورها
اختلالات متابولیک / ژنتیک

* علت هیدروپس جنینی ممکن است تا ۲۰٪ موارد نامشخص ("ایدیوپاتیک") باشد.

کاریوتیپ سندرم ترنر و تریزومی ۲۱ و ۱۸ هم به دلیل ناهنجاری قلبی باعث هیدروپس جنین می‌شوند. سندرم ترنر می‌تواند باعث اختلال درناژ لنفاوی گردن و هیگروم کبستیک گردد.

۲ - کم‌خونی جنینی به دلیل غیر از ناسازگاری ABO و Rh که شایع‌ترین عامل آن آلفا تالاسمی هموزیگوت است.

۳ - عفونت جفتی با پاروویروس B19. این ویروس وارد پیش‌سازهای اریترئوئیدی (نورموبلاست‌ها) می‌شود و باعث مرگ سلول‌ها و ایجاد کم‌خونی آپلاستیک می‌شود.

نکته بسیار مهم: می‌توان انکلوژیون‌های داخل هسته‌ای

جدول ۹-۷. نئوپلاسم‌های بدخیم شایع شیرخوارگی و کودکی

۳-۰ سالگی	۹-۵ سالگی	۱۴-۱۰ سالگی
لوسمی	لوسمی	کارسینوم هپاتوسلولار
رتینوبلاستوم	رتینوبلاستوم	سارکوم بافت نرم
نوروبلاستوم	نوروبلاستوم	سارکوم استئوزئیک
تومور ویلمز	کارسینوم هپاتوسلولار	کارسینوم تیروئید
هپاتوبلاستوم	سارکوم بافت نرم	بیماری هوچکین
سارکوم بافت نرم (به خصوص رابدومیوسارکوم)	تومور یوتینگ	
تراتوم	تومورهای CNS	
تومورهای CNS	لنفوم	

تومورهای خوش‌خیم

۱ - همانژیوم‌ها شایع‌ترین نئوپلاسم‌های شیرخوارگی هستند. هر دو نوع کاورنو و مویرگی دیده می‌شوند. اغلب پرسلول بوده و روی پوست سر و صورت قرار دارند و توده‌هایی به رنگ قرمز-آبی‌رنگ مسطح یا برآمده ایجاد می‌کنند.

در بسیاری موارد همانژیوم‌ها پسرفت می‌کنند.

نکته مهم: به همانژیوم‌های مسطح بزرگ خال شرابی (port wine) گفته می‌شود.

نکته مهم: همانژیوم‌ها به ندرت تظاهر اختلال ارثی مثل سندرم فون هیلپ لیندو هستند. گاهی همانژیوم‌های کاورنو با ضایعات CNS همراهند که در این موارد جهش در ژن‌های CCM رخ می‌دهد.

۲ - لنفانژیوم‌ها: معادل لنفاوی همانژیوم هستند. ممکن است روی پوست یا نواحی عمقی گردن، زیربغل، مדיاستن و خلف صفاق دیده شوند.

در بررسی میکروسکوپی فضاهای کیستی و کاورنو هستند که با پوشش اندوتلیال پوشیده شده و توسط دسته‌های لنفوئید احاطه شده‌اند و حاوی مایعات کمرنگ هستند. گاهی لنفانژیوم‌ها به ساختارهای مדיاستن گسترش می‌یابند.

۳ - تراتوم‌ها:

(A) ممکن است ضایعات کاملاً تمایز یافته کیستیک خوش‌خیم باشند (تراتوم بالغ) (۷۵٪ موارد)

(B) ممکن است ضایعات بینابینی (تراتوم نابالغ) باشند (۱۳٪ موارد).

(C) ممکن است تراتوم بدخیم و معمولاً مخلوط با سایر اجزای تومورهای زایا مثل تومور سینوس اندودرمی باشند (۱۲٪ موارد).

شایع‌ترین تراتوم کودکی، تراتوم‌های ساکروکوکسیژئال هستند (۴۰٪ موارد).

نکته مهم: ۱۰٪ تراتوم‌های ساکروکوکسیژئال با ناهنجاری مادرزادی و نقایص اولیهٔ پسین روده و ناحیهٔ کلوآک و سایر نقایص خط وسط مثل مننگوسل و اسپینا بیفیدا همراهند.

نکته مهم: تراتوم‌های شیرخواران زیر ۴ ماهه اغلب خوش‌خیم هستند ولی در سنین بالاتر شیوع ضایعات بدخیم بیشتر می‌شود.

نئوپلاسم‌های بدخیم

در کودکان بیشتر دستگاه خونساز و عصبی و بافت نرم درگیر می‌شوند.

تفاوت‌های تومورهای بدخیم کودکان با بزرگسالان عبارتند از:

۱ - ارتباط نزدیک بین تکامل غیرطبیعی و القای تومور، مطرح‌کنندهٔ نقص مشترک سلول‌های بنیادی است.

۲ - شیوع اختلالات ژنتیکی یا سندرم‌های فامیلی در کودکان بیشتر است.

۳ - احتمال پسرفت یا تمایز به عناصر بالغ بیشتر است.

۴ - احتمال بقاء بیشتر یا حتی درمان قطعی در تومورهای کودکان بیشتر است.

ریفت‌شناسی

۱ - اکثر تومورهای کودکان نماهای میکروسکوپی بدوی (primitive) دارند.

۲ - بسیاری از آنها تومورهای سلول کوچک گرد آبی رنگ (small round blue) هستند.

۸ - سودوروزت هومر رایت در تومور دیده می‌شود که در آن سلول‌های تومورال در اطراف فضای مرکزی به صورت هم‌مرکز قرار دارند، ولی در این فضا لومن حقیقی وجود ندارد.

۹ - در میکروسکوپ الکترونی گرانول‌های ترشحی کوچک سیتوپلاسمی متصل به غشاء حاوی کاته کولامین دیده می‌شوند.

۱۰ - در ایمونوهیستوشیمی، انولاز اختصاصی نورون (NSE) مثبت است.

بعضی از نئوپلاسم‌ها نشانه‌های بلوغ را به صورت خودبخودی پس از درمان نشان می‌دهند و سلول‌های بزرگ با سیتوپلاسم فراوان همراه با هسته بزرگ و ریزیکولی و هستک واضح دارند که در واقع یک سلول گانگلیون می‌باشد.

اگر گانگلیون‌ها مخلوط با نوروبلاست‌های بدوی باشند تومورها گانگلیونوروبلاستوم نام دارند و اگر بافت فقط حاوی سلول‌های گانگلیون بزرگ باشد گانگلیونوروم نام دارد. بلوغ نوروبلاست‌ها به سلول‌های گانگلیون معمولاً با ظهور سلول‌های شوان همراه است.

سیر بالینی و پیش‌آگهی

مهم‌ترین عوامل در پیش‌آگهی، مرحله تومور و سن بیمار است.

۱ - تعیین مرحله تومور

مرحله ۴S دارای پیش‌آگهی عالی است، البته اکثر موارد تومور (۶۰٪ تا ۸۰٪) در مرحله ۳ تا ۴ است که پیش‌آگهی ضعیف دارند.

۲ - سن کوچکتر از ۱۸ ماه پیش‌آگهی بهتری دارد.

۳ - شواهد استرومای شوانی و تمایز گانگلیونی پیش‌آگهی بهتری دارند.

۴ - تقویت انکوژن N-Myc با پیش‌آگهی بدتر همراه است.

N-Myc روی بازوی کوتاه کروموزوم ۲ قرار دارد و در ۲۵ تا ۳۰٪ تومورهای اولیه پیشرفته وجود دارد. تقویت N-Myc خود را به صورت کروموزوم‌های کوچک دوتایی و یا مناطق رنگ‌آمیزی شده همگن روی کروموزوم‌های دیگر نشان می‌دهند.

هر چه تعداد کپی‌های N-Myc بیشتر باشد پیش‌آگهی بیماری بدتر است.

تقویت N-Myc مهم‌ترین اختلال ژنتیکی مورد استفاده در طبقه‌بندی تومورهای نوروبلاستیک است و به صورت مستقل پیش‌آگهی تومور را بدتر می‌کند.

۳ - تظاهرات ارگانوزن اختصاصی منشأ تومور را نشان می‌دهند. سه تومور شایع کودکی نوروبلاستوم، رتینوبلاستوم و ویلمز هستند.

نوروبلاستوم

تومور گانگلیون‌های سمپاتیک و مدولای آدرنال است که از ستیغ عصبی ابتدایی مشتق می‌شوند. نوروبلاستوم مهم‌ترین عضو این خانواده است و دومین تومور توپر کودکی بعد از تومورهای مغز است و ۷ تا ۱۰٪ نئوپلاسم‌های کودکان و ۵۰٪ بدخیمی‌های دوره شیرخوارگی را شامل می‌شود.

پاتوزنز

اغلب تومور به صورت تک‌گیر است ولی ۱ تا ۲٪ موارد خانوادگی با توارث اتوزوم غالب هستند. جهش‌های ردهٔ زایا در ژن کیناز لنفوم آناپلاستیک (ALK) با استعداد خانوادگی نوروبلاستوم مرتبط است. جهش‌های سوماتیک کسب عملکرد در ژن ALK نیز در ۸٪ تا ۱۰٪ موارد تک‌گیر مشاهده می‌شود. وجود ALK با پیش‌آگهی بد همراه است.

ریفت‌شناسی نوروبلاستوم

۱ - در کودکی ۴۰٪ موارد از منشأ مدولای آدرنال هستند و ۲۵٪ موارد ناحیهٔ پاراورتبرال و ۱۵٪ از میاستن خلفی و مابقی از سایر زنجیره سمپاتیک هستند.

۲ - از نظر ظاهری از ندول‌های ریز تا توده‌های بالای ۱kg متغیر است.

۳ - بعضی از آنها کپسول فیبروزی و مجزا دارند ولی بقیه ارتشاحی هستند و به کلیه‌ها و ورید کلیوی و آئورت و ورید اجوف تهاجم می‌کنند.

۴ - در برش عرضی تومور، بافت شبیه مغز، خاکستری-سفید و نرم دیده می‌شود. گاهی مناطق خونریزی و کیستیک و نکروز دارند.

۵ - تومور از سلول‌های کوچک با ظاهر بدوی و هسته گرد پررنگ و سیتوپلاسم مختصر و حدود سلولی نامشخص به شکل صفحات توپر سلولی تشکیل شده است.

۶ - فعالیت میتوزی، کاریورکسی و پلئومورفیسم بالاست.

۷ - در زمینه تومور مواد رشته‌ای شکل ائوزینوفیلی (نوروپیل) دیده می‌شود که ناشی از زواید عصبی نوروبلاست‌های اولیه است.

جدول ۱۰-۷. سیستم مرحله‌بندی بین‌المللی نوروبلاستوم

مرحله ۱ تومور محدود که در ظاهر کاملاً برداشته شده، با یا بدون بیماری باقی‌مانده میکروسکوپی؛ عقده‌های لنفاوی غیرچسبیده همان طرف از جهت تومور منفی است (عقده‌های متصل به تومور اولیه، ممکن است درگیری توموری داشته باشند).

مرحله ۲A تومور محدود که در ظاهر به طور ناکامل برداشته شده؛ عقده‌های لنفاوی غیرچسبیده همان طرف در بررسی میکروسکوپی درگیری توموری ندارند.

مرحله ۲B تومور محدود با یا بدون قابلیت برداشت کامل در ظاهر، عقده‌های لنفاوی غیرچسبیده همان طرف، درگیری توموری دارند؛ عقده‌های لنفاوی بزرگ شده سمت مقابل که در بررسی میکروسکوپی، درگیری توموری ندارند.

مرحله ۳ تومور غیرقابل برداشتن یک طرفه که از خط وسط گذشته، با یا بدون درگیری عقده‌های لنفاوی ناحیه‌ای؛ یا تومور محدود یک طرفه با درگیری عقده‌های لنفاوی ناحیه‌ای سمت مقابل

مرحله ۴ هر تومور اولیه‌ای با انتشار به عقده‌های لنفاوی دوردست، استخوان، مغز استخوان، کبد، پوست، و / یا سایر ارگان‌ها (به جز مواردی که در مرحله ۴S قرار می‌گیرند).

مرحله ۴S تومور اولیه محدود (همانند آنچه در مرحله ۱، ۲A یا ۲B تعریف شده) با انتشار محدود به پوست، کبد، و یا مغز استخوان (کمتر از ۱۰٪ سلول‌های هسته‌دار، توسط سلول‌های نئوپلاستیک جایگزین شده‌اند؛ درگیری بیش از ۱۰٪ مغز استخوان مرحله ۴ محسوب می‌شود)؛ مرحله ۴S فقط در شیرخواران زیر ۱ سال دیده می‌شود.

S = special

علائم بالینی

کودکان کمتر از ۲ سال با برجستگی شکمی و توده شکم و تب و کاهش وزن مراجعه می‌کنند. کودکان بزرگتر ممکن است با هپاتومگالی و آسیب و درد استخوانی ناشی از متاستاز تظاهر کنند. در نوزادان ممکن است متاستازهای منفرد پوستی با تغییر رنگ پوست به آبی تظاهر کند که به نام کودک شبیه کیک زغال اخته نام دارد.

نکته مهم: محل‌های شایع متاستاز نوروبلاستوم، کبد، ریه‌ها و استخوان و مغز استخوان هستند.

تشخیص آزمایشگاهی

۹۰٪ نوروبلاستوم‌ها کاته‌کولامین تولید می‌کنند که باعث بالا رفتن سطح خونی کاته‌کولامین و افزایش سطح ادراری وانیل مندلیک اسید (VMA) و هومووانیلیک اسید (HVA) می‌گردد.

البته در نوروبلاستوم شیوع هیپرتانسیون بسیار کم است.

رتینوبلاستوم

شایع‌ترین تومور اولیه بدخیم داخل چشمی کودکان است. ۴۰٪ موارد با جهش رده‌زایا در ژن RB همراهند که خانوادگی هستند. ۶۰٪ موارد به صورت تک‌گیر جهش سوماتیک در ژن RB دارند.

- معمولاً موارد فامیلی دوطرفه و متعدد هستند.

- ولی تمام موارد تک‌گیر یک‌طرفه و کانونی هستند.

بیماران دچار رتینوبلاستوم خانوادگی در معرض خطر ابتلا به استئوسارکوم و تومورهای بافت نرم هستند.

ریفت‌شناسی

۱ - رتینوبلاستوم‌ها توده‌های ندولر در قسمت خلفی شبکیه همراه با ضایعات اقماری هستند.

۲ - سلول‌های کوچک و گرد با هسته پررنگ و بزرگ و سیتوپلاسم کم شبیه به رتینوبلاست‌های تمایز نیافته دارند.

۳ - ساختار روزت فلکسور و تینر اشتاینر دارند که از خوشه‌هایی از سلول‌های مکعبی یا استوانه‌ای کوتاه که دور مجرای مرکزی چیده شده‌اند تشکیل می‌شود (برخلاف روزت‌های نوروبلاستوم که مجرای مرکزی ندارند).

هسته‌ها در جهت دور از مجرا قرار دارند و غشای محدود کننده‌ای در اطراف آنها دیده می‌شود.

۵ - پلوئیدی DNA

تومورهای هیپردیپلوئید پیش‌آگهی بهتری نسبت به دیپلوئید دارند.

۶ - بیان ژن TrKA (یک گیرنده با تمایل بالا برای فاکتور رشد عصبی که نشانه تمایز به گانگلیون است) پیش‌آگهی مطلوب دارد.

۷ - نوروبلاستوم‌های اولیه تعداد کمی جهش تکراری در نقاط حساس دارند ولی بسیاری از نوروبلاستوم عودکننده (در ۷۵٪ موارد) جهش در مسیر پیام‌رسانی RAS-MAP کیناز دارند.

جایگاه WT1 قرار دارد و به نام WT2 نام دارد. در این ناحیه ژن‌ها فقط توسط یک آل بیان می‌شوند و بنابراین نشانگذاری دیده می‌شود.

در میان ژن‌های ناحیه WT2 نشانگذاری در IGF2 قویترین رابطه را با سندرم بکویت ویدمن دارد. بروز IGF2 با بزرگی اعضا همراه است.

نکته: در بیماران مبتلا به BWS خطر ابتلا به هیپاتوبلاستوم، تومورهای قشر آدرنال و رابدومیوسارکوم و تومورهای پانکراس افزایش دارد.

انواع تک‌گیر تومور ویلمز ۹۰٪ موارد را شامل می‌شوند. پاتوژنز آنها جهش‌های مختلف را شامل می‌شود.
۱ - جهش کسب عملکرد در بتا کاتنین در ۱۰٪ موارد تک‌گیر رخ می‌دهد.

۲ - جهش در ژن‌های کدکننده پروتئین‌های دخیل در پردازش miRNA (شامل DICE1 و DGCR8 و DROSHA) در ۱۵ تا ۲۰٪ موارد ویلمز دیده می‌شود که در آنها نمای سلول‌های بلاستمی غالب است.

۳ - انحراف در پردازش miRNA به ویژه miR-200 باعث کاهش سطوح miRNAهای بالغ شده و مانع از تغییر شکل مزانشیمال به اپی‌تلیال در مراحل ریختزایی کلیه شده و در نتیجه تداوم بقایای بلاستمی رخ می‌دهد.

۴ - جهش‌های TP53 که اغلب تومور در این موارد دارای نمای آناپلاستیک بوده و پیش‌آگهی بدی دارد.

ریخت‌شناسی ویلمز

۱ - اغلب به صورت توده منفرد بزرگ و با حاشیه مشخص است. در مقطع عرضی نرم و همورن و به رنگ قهوه‌ای روشن تا خاکستری همراه با کانون‌های خونریزی و دژنراسیون کیستیک و نکروز است. در ۱۰٪ موارد تومور دوطرفه یا چندکانونی است.

۲ - ترکیب کلاسیک سه مرحله‌ای تومور شامل اجزاء بلاستمی و استرومایی و اپی‌تلیال است. البته درصد این اجزا متفاوت است.

۳ - جزء بلاستمی با صفحات سلول کوچک آبی مشخص می‌شود.

۴ - جزء اپی‌تلیال به شکل لوله‌ها یا گلوبول‌های ناقص است.
۵ - جزء استرومایی به صورت فیبروسیت یا میگزوتید است و گاهی به سمت عضله مخطط تمایز می‌یابد.

۶ - ۵٪ موارد تومورها دارای کانون‌های آناپلاستیک با هسته‌های بزرگ پررنگ و پلئومورفیک و میتوز غیرطبیعی

۴ - سلول‌های تومورال ممکن است از طریق عصب بینایی یا فضای زیرعنکبوتیه به خارج از چشم گسترش یابند.

نکته مهم: شایع‌ترین محل متاستاز، دستگاه عصبی مرکزی، جمجمه، استخوان‌های دیستال و گره‌های لنفاوی هستند.

تظاهرات بالینی

معمولاً ضعف بینایی، انحراف چشم (استرابیسموس)، نمای سفید مردمک (رفلکس چشم گربه)، درد چشم و حساسیت چشم در لمس وجود دارد.

سن متوسط بیماری ۲ سالگی است.
رتینوبلاستوم در صورت عدم درمان کشنده است، ولی در صورت درمان معمولاً بیمار زنده می‌ماند.

تومور ویلمز

تومور ویلمز یا نفروبلاتستوم شایع‌ترین تومور اولیه کلیه در کودکان است.

اغلب در ۲ تا ۵ سالگی رخ می‌دهد. ممکن است تک‌گیر باشد و یا در زمینه سندرم‌های مادرزادی باشد.

سه گروه از ناهنجاری‌های مادرزادی با تومور ویلمز همراهند که عبارتند از:

۱ - سندرم WAGR که شامل تومور ویلمز، فقدان عنبیه و ناهنجاری‌های تناسلی و عقب‌ماندگی ذهنی است.

۱/۳ بیماران مبتلا به WAGR دچار تومور ویلمز می‌شوند. در اینجا اختلال ژن تومور ویلمز ۱ (WT1) روی کروموزوم ۱۱ وجود دارد که به صورت حذف WT1 می‌باشد.

۲ - سندرم دنیس دراش (DDS) که با دیس‌ژنری گنادی و نفروپاتی زودرس و نارسایی کلیوی مشخص می‌شود و ۹۰٪ موارد آن تومور ویلمز دارند.

در این بیماری یک جهش غیرفعال‌کننده منفی غالب در ژن WT1 رخ می‌دهد که با عملکرد پروتئین WT1 طبیعی تداخل می‌کند.

۳ - سندرم بکویت ویدمن (BWS) که دچار بزرگی ارگان‌های خاص مثل زبان و کلیه‌ها و کبد و یا بزرگی همه قطعات بدن (همی‌هیپرتروفی) هستند.

البته نمای مشخصه بیماری بزرگی سلول‌های قشر آدرنال (سیتومگالی آدرنال) است. BWS نمونه‌ای از نشانگذاری ژنومیک است.

جایگاه ژن آن P15.5 کروموزوم ۱۱ است که دیستال به

هستند.

۷- گاهی بقایای نفروژنی در پارانشیم کلیوی مجاور تومور دیده می‌شوند. این بقایا ضایعات پیش‌ساز مشهور تومور هستند. این بقایا به شکل توده‌های گسترش‌یافته شبیه ویلمز هستند و یا اینکه به صورت بقایای اسکروتیک حاوی فیبروز و گاهی توبول‌ها یا گلومرول‌های نارس می‌باشند.

سیر بالینی

بیمار معمولاً با توده شکم قابل لمس مراجعه می‌کند. ممکن است توده از خط وسط بدن عبور کرده و یا به سمت لگن گسترش یافته باشد.

تب، درد شکمی، هماچوری و انسداد روده نیز ممکن است رخ دهند.

پیش‌آگهی کلی بیماران خوب است، ولی وجود آناپلازی منتشر با پیش‌آگهی بد همراه است.

تشخیص مولکولی اختلالات مندلی و کمپلکس

اندیکاسیون‌های آنالیز ژنتیکی

به دو گروه شرایط وراثتی و اکتسابی تقسیم می‌شود.

۱- شرایط وراثتی: تست ژنتیک در مراحل قبل از تولد یا بعد از تولد انجام می‌شود که به صورت سیتوژنتیک یا FISH یا روش‌های مولکولی است.

A) آنالیز قبل از تولد را می‌توان برای تمام بیمارانی که در معرض خطر فرزندان مبتلا هستند پیشنهاد کرد. آنالیز قبل از تولد را می‌توان روی نمونه آمنیوسنتز، بیوپسی پرزهای جفتی یا بیوپسی مایع از خون مادری انجام داد.

اندیکاسیون‌های مهم آن عبارتند از:

۱- مادر با سن بالا (بیش از ۳۴ سال)

۲- وضعیت ناقل تأیید شده برای جابجایی دوطرفه متعادل یا رابرتسونی یا معکوس‌شدگی

۳- اختلالات جنینی مشاهده شده در سونوگرافی یا نتیجه غربالگری غیرطبیعی خون مادر

۴- اختلال کروموزومی یا مندلی در فرزند قبلی

۵- تعیین جنسیت جنین در مواردی که پدر یا مادر، ناقل یک اختلال ژنتیکی وابسته به X هستند.

B) آنالیز بعد از تولد اغلب بر روی لنفوسیت‌های خون محیطی انجام می‌شود. اندیکاسیون‌های آن عبارتند از:

۱- ناهنجاری مادرزادی متعدد

۲- شک به سندرم متابولیک

۳- عقب‌ماندگی ذهنی و تأخیر در تکامل

۴- آنپلوئیدی مشکوک (مثل داون) یا سایر اختلالات کروموزومی مثل حذف‌ها

۵- بیماری تک‌ژنی مشکوک

۲- تغییرات ژنتیکی اکتسابی

اندیکاسیون‌های آن عبارتند از:

۱- بررسی جهش‌های سوماتیک در بدخیمی‌ها مثلاً تست‌های ژنی منفرد برای جهش BRAF یا EGFR یا تقویت ژنی HER2. البته امروزه روش‌های تعیین توالی نسل جدید امکان بررسی هزاران ژن را در سرطان‌ها فراهم می‌کند و به صورت گزارش ژنومیک تومور ارائه می‌شود.

۲- تشخیص سریع بیماری‌های عفونی مثل توبرکلوز یا ابولا با استفاده از DNA

۳- شناسایی مقاومت به درمان مثلاً جهش در ویروس آنفلوانزا که باعث مقاومت درمانی می‌شود.

۴- پایش اثر درمانی با استفاده از بار ویروسی در خون

۵- اندازه‌گیری اثر درمان و ظهور مقاومت در بدخیمی‌ها

تشخیص اختلالات تعداد کپی‌های نسخه‌برداری

روش کلاسیک آن کاربوتایپ G باندینگ است، ولی قدرت تفکیک کمی دارد.

امروزه برای تجزیه و تحلیل نواحی کروموزومی و تغییرات ریز کروموزومی از FISH و هیبریداسیون ژنومی مقایسه‌ای (CGH) استفاده می‌گردد.

هیبریدیزاسیون در FISH

FISH از پروب DNA جهت شناسایی نواحی بزرگتر از ۱۰۰ کیلو باز استفاده می‌کند. پروب‌ها توسط رنگ‌آمیزی فلورسانت نشاندار می‌شوند و در گستره متافازی به کار رفته و به ناحیه مکمل خود متصل می‌شوند که می‌توان آنها را در زیر میکروسکوپ دید.

FISH را می‌توان روی نمونه قبل از تولد (آمنیوسنتز، بیوپسی پرز کوریونی، خون بند ناف) و یا لنفوسیت‌های خون محیطی و یا مقاطع بافتی انجام داد.

می‌شود تا cDNA به دست آید و سپس توسط RT-PCR تقویت می‌شود.

برای تقویت DNA مورد نظر، دو پرایمر به انتهای ۳' و ۵' توالی طبیعی متصل می‌شوند. با استفاده از DNA پلیمرازهای مناسب و چرخه حرارتی، DNA هدف به شدت تقویت شده و میلیون‌ها نسخه از DNA واقع بین دو پرایمر تولید می‌شود. سپس توالی DNA حاصله آنالیز می‌گردد. روش‌های آنالیز:

۱- تعیین توالی Sanger

در اینجا DNA تقویت شده با یک پلیمراز، یک پرایمر DNA، نوکلئوتیدها و چهار نوکلئوتید خاتمه دهنده نشاندار می‌شوند. در نتیجه مولکول‌هایی با تمام طول‌ها تولید می‌شوند که هر کدام با یک برچسب مارک می‌شوند که مطابق با نوکلئوتید خاتمه دهنده است.

سپس با الکتروفورز موئینه‌ای این رشته‌ها جدا می‌شوند و توالی دقیق خوانده شده و با توالی طبیعی مقایسه می‌گردد. در حال حاضر sanger استاندارد طلایی برای بسیاری از ارزیابی‌های تعیین ژنوتیپ است.

۲- روش گسترش اختصاصی آلل:

اضافه کردن نوکلئوتیدهای C و T نشاندار شده با فلورسانس به مخلوط PCR است که مکمل توالی‌های طبیعی و جهش یافته هستند. فلورسانس حاصله می‌تواند دو نوع رنگ داشته باشند. این روش نسبت به SANGER حساسیت بیشتر دارد و می‌تواند توالی‌های جهش یافته کوچک را هم شناسایی کند.

۳- PCR قطره‌ای دیجیتال نوعی از روش گسترش اختصاصی آلل است که در آن الگوی DNA به هزاران قطره میکروسکوپی تفکیک می‌گردد و هر قطره حاوی فقط یک رشته DNA الگو همراه با مواد مورد نیاز PCR است. هر کدام از این قطره‌ها محصول PCR خود را تولید می‌کند و سپس کل داده‌ها به روش دیجیتال یکپارچه شده و از نظر وجود آلل‌های جهش یافته آنالیز گردد.

این روش حساسیت عالی دارد و می‌تواند حتی ۱ رشته DNA جهش یافته در ۱۰,۰۰۰ مولکول را شناسایی کند.

تعیین توالی نسل جدید (NGS)

در این روش امکان تعیین میزان بالایی از داده‌های توالی با هزینه کم وجود دارد. در این روش تعیین توالی قطعات متعدد

اینتریکاسیون‌های FISH

- ۱- برای تشخیص اختلالات عددی کروموزوم‌ها مثل آنوپلوئیدی
- ۲- حذف‌های بسیار کوچک ژنی
- ۳- جابجایی‌های پیچیده ژنی
- ۴- تقویت ژنی مثل N-Myc در نوروبلاستوم
- ۵- در شیرخوار بدحال مشکوک به اختلالات ژنتیکی که نیاز به تشخیص سریع باشد.

هیبریداسیون ژنومی بر اساس آرایه (AGH)

در FISH باید آگاهی قبلی در مورد یک یا تعداد کمی نواحی کروموزوم وجود داشته باشد که حدس می‌زنیم دچار اختلال باشند. ولی اگر آگاهی قبلی وجود ندارد می‌توان از روش‌های میکروآرایه استفاده کرد.

نسل اول این روش‌ها هیبریداسیون ژنومی مقایسه‌ای (CGH) بودند ولی نسل‌های بعدتر از روش پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی استفاده می‌کنند (SNP).

۱- روش CGH

DNA مورد تست و DNA مرجع با دو رنگ متفاوت قرمز و سبز مشخص می‌شوند. سپس با یک آرایه پروب‌های DNA که تمام ژنوم را دربر دارد هیبرید می‌گردند. سپس دو نمونه مقایسه می‌شوند. نقاطی که فلورسانس مخلوط زرد دارند طبیعی هستند. ولی اگر حذف یا مضاعف شدن وجود داشته باشد نقاط قرمز یا سبز وجود خواهند داشت. در این روش تعیین تعداد کپی‌ها به صورت دقیق ممکن است.

۲- روش آرایه‌های SNP

در اینجا پروب‌ها برای تعیین SNP طراحی شده‌اند. SNP‌ها شایع‌ترین شکل پلی‌مورفیسم DNA بوده و نشانگر اختصاصی در طول ژنوم و شاخص ژنومی انتقال ژنی از والدین به فرزند هستند. روش‌های SNP می‌توانند تعداد کپی‌ها را تعیین کنند. همچنین می‌توانند اطلاعات زیگوسیتی و دیزومی تک‌والدی را نشان دهند.

تشخیص مستقیم جهش‌ها با PCR

از DNA یا RNA برای تقویت تصاعدی استفاده می‌شود. اگر از RNA استفاده شود ابتدا از روی آن نسخه‌برداری معکوس انجام

ژنوم به طور موازی صورت می‌گیرد. نوکلئوتیدهای نشاندار شده با رشته DNA الگو متصل شده و روی یک محیط جامد ثابت شده‌اند. یک تصویر در انتهای هر سیکل گرفته می‌شود و سیکل‌ها تا زمان تکمیل نقشه ژنوم ادامه می‌یابد.

۲ - تعیین ژنوتیپ میلیون‌ها SNP با استفاده از آرایه‌های با تراکم بالا امکان‌پذیر است.

آنالیز پیوستگی

این روش جایگاه‌های نشانگر SNP را در خانواده‌های دارای بیماری مورد نظر بررسی می‌کند و در طول زمان تعیین یک هاپلوتیپ بیماری براساس گروهی از SNP‌ها ممکن می‌گردد. بنابراین آنالیز پیوستگی یافتن محل آلل بیماری و کلون کردن آن را ممکن می‌کند.

نکته مهم: آنالیز پیوستگی بیشترین استفاده را در اختلالات مندلی دارد که به یک ژن با اثرات عمیق و نفوذ بالا مربوطند.

مطالعات پیوستگی سراسر ژنوم (GWAS)

در GWAS گروه‌های بزرگ بیماران و افراد سالم در کل ژنوم برای SNP‌های مختلف مورد بررسی قرار می‌گیرند و این بررسی‌ها نواحی ژنوم که استعداد ابتلا به بیماری را مشخص می‌کنند شناسایی می‌کند و همچنین واریانت‌های ژنتیکی عامل بیماری نیز شناخته می‌شوند.

این روش در مورد بیماری‌های پلی‌ژنیک مثل فشارخون، دیابت، اختلالات ذهنی و آسم که جایگاه‌های متعدد ژنتیک دارند به کار می‌رود.

همچنین شناسایی جایگاه‌های ژنتیکی صفات شایع مثل قد، توده بدنی، رنگ مو و چشم و تراکم استخوان با این روش امکان‌پذیر است.

ژنوم به طور موازی صورت می‌گیرد. نوکلئوتیدهای نشاندار شده با رشته DNA الگو متصل شده و روی یک محیط جامد ثابت شده‌اند. یک تصویر در انتهای هر سیکل گرفته می‌شود و سیکل‌ها تا زمان تکمیل نقشه ژنوم ادامه می‌یابد.

نکته مهم: NGS توانایی شناسایی آلل‌های با فرکانس پایین را دارد. در حالی که در SANGER باید فرکانس آلل بیشتر از ۲۰٪ باشد ولی NGS توانایی شناسایی فرکانس ۱٪ را دارد. بنابراین SANGER نیاز به نمونه‌های هموزن یا غنی شده یا برش‌های بسیار ریز بافتی دارد ولی NGS در بافت‌های حاوی سلول‌های هتروژن نیز امکان‌پذیر است.

کاربردهای بالینی NGS عبارتند از:

- ۱ - تعیین توالی هدفمند (یک یا صدها ژن)
- ۲ - تعیین توالی کل ژنوم کد کننده (WES)
- ۳ - تعیین توالی کل ژنوم (WGS) شامل نواحی غیرکد کننده و کد کننده که ۹۹٪ ژنوم انسانی را تشکیل می‌دهد.
- ۴ - اندازه‌گیری رونوشت‌های RNA
- ۵ - اندازه‌گیری عوامل رونویسی یا هیستون‌ها (با استفاده از رسوب ایمنی کروماتین و تعیین توالی یا روش chip-seq).

آنالیز پیوستگی و مطالعات پیوستگی سراسر ژنوم

در بیماری‌هایی که چند ژن دخیل هستند و یا مولتی‌فاکتوریال هستند روش‌های معمول قابل انجام نیست. در اینجا از آنالیز پیوستگی و مطالعات سراسر ژنوم استفاده می‌شود.

در این دو روش جایگاه‌های مارکر که در ژنوم جایگزین می‌شوند به کار می‌روند که در واقع نوعی SNP هستند. علل استفاده از SNP در افزایش توان شناسایی ژنوم عبارتند از:

- ۱ - کل نقشه ژنوم انسان می‌تواند به بلوک‌هایی به نام

بیماری‌های محیطی و تغذیه‌ای

از صنعتی شدن

۳ - شناخت این که اقدامات فوق به طور شاخص اثرات تغییر آب و هوا را کاهش خواهد داد.

مسمومیت با عوامل شیمیایی و فیزیکی

سم‌شناسی علم مطالعه توزیع و اثرات و مکانیسم‌های اثر سموم است.

اصول کلی در سم‌شناسی عبارتند از:

- ۱ - تمام مواد می‌توانند بالقوه سم باشند و فقط دوز سم و دارو متفاوت است.
- ۲ - مواد شیمیایی برونزاد که زنبیوتیک نام دارند از طریق بلع و تنفس و تماس پوستی وارد می‌شوند.
- ۳ - مواد شیمیایی ممکن است در ادرار یا مدفوع یا عرق دفع شوند و یا اینکه در بافت‌ها تجمع یابند.
- ۴ - مواد شیمیایی ممکن است در محل ورود خود عمل کنند یا اینکه به سایر نقاط انتقال یابند. بعضی مواد بدون تغییر عمل می‌کنند ولی بیشتر داروها و حلال‌ها متابولیزه می‌شوند تا محصولات آنها دفع شوند.
- ۵ - بیشتر حلال‌ها و داروها چربی‌دوست هستند و از غشاء سلول نفوذ می‌کنند.
- ۶ - واکنش‌های غیرفعال شدن زنبیوتیک‌ها در دو مرحله رخ می‌دهند: در مرحله اول اکسیداسیون و احیا و هیدرولیز است. سپس محصولات مرحله اول در مرحله دوم به مواد محلول در آب متابولیزه می‌شوند که از طریق سولفات‌شدن، گلوکورونیزه شدن و متیله‌شدن و اتصال به گلوکوتائین انجام می‌شود.

واژه محیط به فضای بار، فضای بسته یا زمینه شغلی که در آن کار می‌کنیم اطلاق می‌گردد. در این محیط‌ها هوا، غذا، آب و تماس با عوامل سمی عوامل اصلی تعیین کننده سلامت هستند. همچنین مصرف تنباکو و الکل و داروهای درمانی و رژیم غذایی و سایر علل مهم هستند. بیماری‌های محیطی اختلالاتی هستند که به دلیل تماس با عوامل فیزیکی و شیمیایی در محیط‌های شخصی، کاری و پیرامون افراد ایجاد می‌شوند.

اثرات تغییرات آب و هوا بر سلامت

گرم‌شدن هوای کره زمین روی سلامت انسان مؤثر است. علت افزایش گرمای کره زمین، افزایش گازهای گلخانه‌ای (به خصوص CO_2) و اوزون و متان هستند. اثرات تغییرات آب و هوا و به خصوص گرم‌شدن کره زمین عبارتند از:

- ۱ - بیماری‌های قلبی عروقی و مغزی و تنفس
 - ۲ - شیوع گاستروانتریت و وبا و سایر بیماری‌های عفونی ناشی از سیل‌ها و تخریب منابع آب سالم و نقص فاضلاب‌ها
 - ۳ - بیماری‌های عفونی منتقله از ناقلین (حشرات) مثل مالاریا و تب دنگو
 - ۴ - سوءتغذیه ناشی از کم‌شدن محصولات کشاورزی
- اهداف معاهده جهانی پاریس برای مقابله با تغییرات آب و هوایی عبارتند از:
- ۱ - نگهداشتن افزایش دمای میانگین کلی به زیر ۲ درجه سانتی‌گراد بالاتر از سطوح قبل از صنعتی شدن
 - ۲ - محدودکردن افزایش دما به ۱/۵ درجه زیر سطوح قبل

جدول ۸-۱. اثرات آلاینده‌های هوای بیرون بر سلامت

آلاینده	جمعیت در معرض خطر	اثرات
ازن	اطفال و بالغین سالم	کاهش عملکرد ریوی افزایش واکنش‌پذیری مجاری هوایی التهاب ریه
دی‌اکسید نیتروژن	ورزشکاران، کارگران بیرون منزل مبتلایان به آسم	کاهش ظرفیت ورزش افزایش میزان بستری شدن
دی‌اکسید سولفور	بالغین سالم مبتلایان به آسم اطفال	افزایش واکنش‌پذیری مجاری هوایی کاهش عملکرد ریوی افزایش عفونت‌های تنفسی
آئروسول‌های اسیدی	بالغین سالم اطفال مبتلایان به آسم	افزایش علایم تنفسی افزایش میزان مرگ و میر افزایش میزان بستری شدن کاهش عملکرد ریوی
ذرات معلق	اطفال مبتلایان به بیماری ریوی مزمن یا بیماری قلبی مبتلایان به آسم	تغییر پاک‌سازی موکوسیلیاری افزایش عفونت‌های تنفسی کاهش عملکرد ریوی افزایش میزان بستری شدن

نکته مهم: تفاوت زیادی در فعالیت P-450 در افراد مختلف وجود دارد که می‌تواند ناشی از پلی‌مورفیسم در ژن‌های کدکننده آنزیم، تعامل با داروهای دیگر و یا رژیم غذایی باشد. مثلاً گرسنگی فعالیت P-450 را کم و مصرف الکل و سیگار فعالیت P450 را زیاد می‌کند.

آلودگی‌های محیطی

آلودگی هوای بیرون

آژانس حفاظت محیط زیست حداقل ۶ آلاینده را کنترل می‌کند.

- ۱ - دی‌اکسید گوگرد
- ۲ - مونوکسید کربن
- ۳ - اوزون
- ۴ - دی‌اکسید نیتروژن
- ۵ - سرب

۷ - مهم‌ترین سیستم آنزیمی دخیل در واکنش‌های مرحله I، سیتوکروم P-450 است. این سیستم در تمام سلول‌های بدن وجود دارد ولی در رتیکولاندوتلیال کبد بیش از همه فعال است. این سیستم هم واکنش‌های سم‌زدایی زنبیوتیک‌ها و هم تبدیل آنها به اجزاء فعالی که باعث آسیب سلولی می‌شوند را کاتالیز می‌نماید. در هر دو نوع واکنش، گونه‌های واکنشی اکسیژن تولید می‌شود (ROS).

نمونه‌هایی از متابولیسم مواد توسط P-450 عبارتند از:

- ۱ - تبدیل تتراکلرید کربن به رادیکال‌های آزاد تری‌کلرومتیل (که سمی است)
- ۲ - تولید متابولیت‌های متصل به DNA از بنزوپیرن (موجود در سیگار)
- ۳ - متابولیسم داروهای فراوان مثل استامینوفن، باربیتورات‌ها و ضد تشنجه‌ها و متابولیسم الکل.

کربوکسی هموگلوبین است. مغز می‌تواند دچار ادم و خونریزی نقطه‌ای و تغییرات نورونی ناشی از هیپوکسی شود. در برخی افراد بهبود یافته اختلالات حافظه و شنوایی و بینایی باقی می‌ماند.

آلودگی هوا در محیط بسته

شایع‌ترین آلوده کننده هوا دود تنباکو است. مواد دیگری مثل مونوکسید کربن و دی‌اکسید کربن و آزبستوز نیز مطرحند. چند مورد دیگر نیز عبارتند از:

۱- دود ناشی از سوختن مواد آلی که حاوی اکسید نیتروژن و ذرات معلق کربن است فرد را مستعد عفونت ریه می‌کند و حاوی هیدروکربن‌های چندحلقه‌ای است.

۲- رادون که از اورانیوم مشتق می‌شود در خاک وجود دارد. تماس با آن در کارگران معادن اورانیوم باعث سرطان ریه می‌شود ولی تماس در منزل خطر سرطان ریه را چندان زیاد نمی‌کند.

۳- آئروسول‌های زیستی شامل عوامل میکروبی عامل بیماری لژیون، پنومونی و سرماخوردگی، آلرژن‌های ناشی از فضولات حیوانات، مایت‌ها، قارچ‌ها و کپک که عامل رینیت آلرژیک و آسم هستند.

فلزات به عنوان آلوده کننده‌های محیطی سرب

سرب به آسانی جذب می‌شود و با گروه‌های سولفیدریل متصل شده و با متابولیسم کلسیم تداخل می‌کند و باعث آسیب خونی، اسکلتی، کلیوی، گوارشی و عصبی می‌شود.

منبع اصلی سرب رنگ‌ها و بنزین هستند که البته امروزه کمتر سرب دارند. منابع امروزی سرب معادن، کارخانه‌های ذوب فلزات، باتری‌ها و اسپری رنگ هستند.

سطح خونی سرب در کودکان ساکن خانه‌های دارای رنگ سربی یا گرد و غبار سرب بیش از $5\mu\text{g/dL}$ است.

نکته مهم: CDC توصیه می‌کند که در سطح $5\mu\text{g/dL}$ محدود کردن مواجهه صورت گیرد.

سرب خورده شده برای کودکان بسیار مضر است زیرا ۵۰٪ سرب با غذا جذب می‌گردد ولی در بالغین فقط ۱۵٪ سرب غذا جذب می‌شود. همچنین کودکان حساسیت مغزی بیشتری به سرب دارند.

قسمت عمده سرب جذب شده (۸۵-۸۰٪) در استخوان و دندان در حال رشد جذب می‌شود و در آنجا سرب جایگزین

۶- ذرات معلق

بعضی از این عوامل همراه با هم مه‌دود (Smog) را تولید می‌کنند که باعث آلودگی شدید هوا می‌شود.

اوزون: فراوان‌ترین و فراگیرترین آلوده کننده هوا است. این گاز بر اثر واکنش نور خورشید روی گاز اکسید نیتروژن موجود در اگزوز ماشین تولید می‌شود و همراه با اکسیدهای ذرات معلق تولید مه دود می‌کند. اوزن باعث تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود که به سلول‌های اپی‌تلیال مجاری هوایی آسیب می‌زنند.

دی‌اکسید گوگرد و ذرات معلق و آئروسول‌های اسیدی:

توسط کارخانه‌ها و نیروگاه‌هایی که از زغال و نفت استفاده می‌کنند تولید می‌شود. ذرات معلق یک علت اصلی مرگ و بیماری است. ذرات با قطر کوچکتر از ۱۰ میکرومتر بسیار مضر است. زیرا به آلئول‌ها می‌رسند و در آنجا فاگوسیتوز شده و باعث التهاب می‌شوند. در حالی که ذرات بزرگتر توسط مخاط مجاری حذف می‌شوند.

مونوکسید کربن: گازی غیرمحرک، بدون بو و بی‌مزه است که از اکسیداسیون ناقص مواد کربن‌دار حاصل می‌شود. منابع آن شامل سوخت‌های فسیلی، موتور و وسایل نقلیه و وسایل گرم کننده خانگی و دود سیگار هستند. افرادی که در محیط‌های بسته کار می‌کنند مثل کارگران معادن و تونل‌ها در خطر مسمومیت با CO هستند. CO با اتصال به هموگلوبین باعث جلوگیری از انتقال اکسیژن می‌شود. تمایل هموگلوبین به CO ۲۰۰ برابر بیشتر از اکسیژن است. بنابراین هاپوکسی ایجاد می‌کند که منجر به تضعیف اعصاب مرکزی و کما و مرگ می‌شود.

نکته مهم: هیپوکسی در زمانی رخ می‌دهد که ۲۰ تا ۳۰ درصد هموگلوبین با CO اشباع شده باشد و در صورت اشباع ۶۰ تا ۷۰ درصد، عدم هوشیاری و مرگ رخ می‌دهد.

نکته مهم: تشخیص مسمومیت با CO براساس اندازه‌گیری سطوح بالای کربوکسی هموگلوبین در خون است.

ریشت‌شناسی مسمومیت با CO

مسمومیت مزمن با CO: در صورت مواجهه مداوم با سطوح کم CO کربوکسی هموگلوبین تجمع پیدا کرده و باعث هیپوکسی می‌شود و باعث تغییرات ایسکمیک در مغز و خصوصاً عقده‌های قاعده‌ای و هسته عدسی می‌شود. در افراد بهبود یافته اختلالات عصبی پایدار می‌مانند.

مسمومیت حاد با CO: این بیماران دچار رنگ قرمز گیلاسی منتشر پوست و غشاهای مخاطی می‌شوند که ناشی از

بازوفیلیک گلبول‌های قرمز می‌باشند. این تغییرات ناشی از مهار سنتز هم در پیش‌سازهای اریتروئید است. پیامد دیگر این مهار، ساخته‌شدن پروتوپورفیرین روی به جای هم می‌باشد و بنابراین سطح بالای پروتوپورفیرین روی و پروتوپورفیرین آزاد گلبول قرمز نشانگرهای مهم مسمومیت با سرب هستند.

آسیب مغزی: در کودکان ادم مغزی، دمی‌لینه‌شدن ماده سفید مغز و مخچه و نکروز نورون‌های قشری مغز همراه با تکثیر منتشر آستروسیت‌ها دیده می‌شود. در بزرگسالان نوروپاتی محیطی دمی‌لینه‌کننده رخ می‌دهد که ابتدا درگیری عضلات اکستانسور مچ دست و انگشتان دست (افتادگی مچ دست) و بعد از آن فلج عضلات پروناتال پا رخ می‌دهد (افتادگی مچ پا).

دستگاه گوارش: کولیک ناشی از سرب به صورت درد شکمی شدید و مبهم است.

کلیه‌ها: آسیب توبول‌های پروگزیمال همراه با انکلوژیون‌های داخل هسته‌ای سرب دیده می‌شوند. آسیب مزمن کلیوی سبب فیبروز بینابینی و نارسایی کلیه و یافته‌های مطرح کننده نفروز (نفروز سربی) می‌گردد.

جیوه

جیوه نیز تمایل بالا برای گروه‌های سولفیدریل دارد و منجر به آسیب CNS و گوارش و کلیه می‌شود. مسمومیت با بخارات جیوه باعث لرزش و ژنژیویت و رفتار غیرطبیعی می‌شود. منابع اصلی جیوه، ماهی و مواد دندانپزشکی و آلودگی‌های صنعتی هستند که ماهی آلوده از همه مهم‌تر است.

جیوه غیرآلی توسط باکتری‌ها به متیل جیوه تبدیل و وارد زنجیره غذایی می‌شود. ۹۰٪ جیوه خورده شده در دستگاه گوارش جذب می‌شود (به خصوص در مصرف ماهی‌های آلوده). بیماری مینا ماتا ناشی از مسمومیت با جیوه است و با فلج مغزی، کری، نابینایی و نقایص CNS در بچه‌هایی که در رحم مادر تحت تأثیر جیوه قرار گرفته‌اند می‌باشد.

نکته مهم: CDC توصیه کرده که زنان باردار از مصرف ماهی‌های حاوی جیوه خودداری کنند.

جیوه می‌تواند در دستگاه گوارش زخم و اسهال خونی ایجاد و در کلیه‌ها باعث نکروز توبولی حاد و نارسایی کلیه شود.

آرسنیک

نمک‌های آرسنیک با چند جنبه از متابولیسم سلول تداخل می‌کنند و منجر به سمیت گوارشی، سیستم عصبی و پوست و

کلسیم می‌شود. ۵ تا ۱۰٪ سرب نیز در خون مانده و مابقی آن در بافت‌های نرم توزیع می‌شود.

سرب اضافی باعث سمیت عصبی در بالغین و کودکان می‌شوند.

نکته مهم: اثرات نوروپاتی محیطی سرب در بالغین و اثرات سیستم عصبی مرکزی در اطفال دیده می‌شوند.

در کودکان اختلالات حسی و حرکتی و شناختی شامل کاهش IQ، عدم یادگیری، عقب‌ماندگی روانی حرکتی، کوری و سایکوز و تشنج و کما دیده می‌شود.

نکته مهم: نوروپاتی محیطی سرب در بالغین برگشت‌پذیر است ولی در اطفال معمولاً اختلالات عصبی سرب برگشت‌ناپذیر هستند.

سایر اثرات مواجهه با سرب

۱ - تداخل در شکل‌گیری مجدد غضروف کلسیفیه و تراکول‌های استخوانی در اپی‌فیزها که به صورت خطوط سربی حاجب اشعه در عکس دیده می‌شود.

۲ - خطوط سربی در لثه‌ها که باعث هیپرپیگمانتاسیون لثه می‌شود.

۳ - مهار ترمیم شکستگی‌های استخوان به دلیل تأخیر در معدنی‌شدن غضروف‌ها

۴ - آسیب به توبول‌های پروگزیمال کلیه

۵ - کم‌خونی چرا که سرب تمایل زیادی به گروه‌های سولفیدریل دارد و با دو آنزیم مؤثر در سنتز هم به نام آمینولولونیک اسید دهیدراتاز و دلتا فروشلاتاز تداخل می‌کند.

۶ - همولیز، زیرا سرب با مهار فعالیت پمپ سدیم-پتاسیم وابسته به آدنوزین تری فسفاتاز منجر به افزایش شکنندگی گلبول‌های قرمز می‌شود.

تشخیص مسمومیت با سرب: تغییرات نورولوژیک در کودکان به همراه کم‌خونی و منقوط شدن بازوفیلیک گلبول‌های قرمز کودکان و بزرگسالان باعث شک به مسمومیت با سرب می‌شود.

تشخیص قطعی با اندازه‌گیری سطح خونی سرب و افزایش سطح پروتوپورفیرین آزاد اریتروسیت‌ها (بالتر از $50 \mu\text{g/dL}$) و اندازه‌گیری سطح پروتوپورفیرین - روی می‌باشد.

ریفت‌شناسی مسمومیت با سرب

تغییرات خونی: زودرس‌ترین تغییرات هستند که به صورت آنمی میکروسیتیک و هایپوکروم همراه با طرح منقوط‌شدن

تماس با بنزن و ۱، ۳-دی‌بوتادین در صنایع لاستیک باعث لوسمی می‌شود، چرا که بنزن از طریق آنزیم CYP2E1 کبدی تبدیل به اپوکسید می‌شود و اپوکسید می‌تواند تمایز مغز استخوان را مختل و ایجاد آپلازی مغز استخوان و لوسمی میلوئید حاد کند.

۲ - **هیدروکربن‌های پلی‌سیکلیک:** حاصل احتراق گاز و زغال سنگ در صنایع فولاد و قیر و دوده هستند. آنها کارسینوژن هستند خصوصاً در مورد سرطان اسکروتوم، مثانه و ریه

۳ - **ارگانوکلرین‌ها (مواد آلی هالوژن‌دار)** موادی مقاوم در برابر تجزیه و چربی‌دوست هستند. برخی از آنها آفت‌کش هستند مثل DDT و لیندان و آلدین و دلدین. برخی غیرآفت‌کش هستند مثل بی‌فیل‌های پلی‌کلرینه (PCB) و دیوکسین.

مسمومیت حاد DDT باعث سمیت عصبی می‌شود. ارگانوکلرین‌ها باعث اختلالات غدد درون‌ریز شده و فعالیت ضد استروژنی یا ضد آندروژنی دارند.

ارگانوکلرین‌های غیرآفت‌کش باعث اختلالات پوستی مثل فولیکولیت و درماتوز آکنه‌ای می‌شوند که کلراکنه نام دارد و همچنین اختلال کبدی و CNS ایجاد می‌کنند.

نکته مهم: کلراکنه شامل آکنه، کیست، هیپرپیگمانتاسیون پوست و هیپرکراتوز در اطراف صورت و پشت گوش است.

۴ - **بیس‌فنول A (BPA)** در ساخت ظروف پلی‌کربنات نگهدارنده آب و غذا و بطری‌ها و قوطی‌های غذایی بکار می‌رود. عوارض آن اختلال در سیستم اندوکراین و بیماری قلبی است.

۵ - **کلرید وینیل** که در ساخت رزین‌های پلی‌وینیل به کار می‌رود باعث آئزیوسارکوم کبدی می‌شود.

۶ - **استنشاق غبارات معدنی** باعث بیماری‌های ریوی مزمن به نام پنوموکونیوز می‌شود.

شایع‌ترین پنوموکونیوزها عبارتند از:

- تماس با زغال سنگ (در معادن زغال سنگ)
- سیلیس (در ماسه‌شویی و سنگ‌بری)
- آزبست (در صنایع عایق و معادن)
- بریلیم (در معادن و کارخانه‌ها)

اثرات تنباکو

تنباکو شایع‌ترین عامل برون‌زاد سرطان و مسئول ۹۰٪ سرطان‌های ریه است. معمولاً به صورت سیگار و تنباکوی بدون دود مصرف می‌شود. استنشاق غیرفعال تنباکو توسط افراد غیرسیگاری هم باعث سرطان ریه می‌شود.

سیگار مهم‌ترین عامل قابل پیشگیری مرگ است. ترک

قلب می‌شوند. آرسنیک به صورت طبیعی در آب و خاک وجود دارد.

آرسنیک در چوب، علف‌کش‌ها و ترکیبات کشاورزی و صنایع معدن‌کاری و ذوب فلزات وجود دارد.

نکته مهم: تری‌اکسید آرسنیک درمان اصلی لوسمی پرومیلوسیتیک حاد است.

علائم مسمومیت حاد با آرسنیک شامل درد شکمی شدید، اسهال، آریتمی قلبی و شوک و سندرم زجر تنفسی و انسفالوپاتی حاد است. علت این اثرات تداخل با فسفوریلاسیون اکسیداتیو میتوکندری است.

تماس مزمن با آرسنیک باعث تغییرات پوستی به صورت هیپرپیگمانتاسیون و هیپرکراتوز است که ممکن است باعث کارسینوم سلول بازال و کارسینوم سلول سنگفرشی پوست شود. همچنین پلی‌نوروپاتی حسی حرکتی قرنیه و افزایش خطر کارسینوم ریه رخ می‌دهد.

نکته مهم: آرسنیک باعث ملانوم نمی‌شود. تفاوت تومورهای پوستی ناشی از آرسنیک با انواع دیگر، متعدد بودن ضایعات و ظهور ضایعات در کف دست و پا است.

کادمیوم

به واسطه تولید گونه‌های واکنشی اکسیژن ترجیحاً برای کلیه و ریه سمی است. کادمیوم در باتری‌های نیکل - کادمیوم وجود دارد.

عمدتاً کادمیوم از طریق غذا وارد بدن می‌شود.

کادمیوم اضافی باعث بیماری انسدادی ریه و سمیت کلیوی به صورت آسیب توبولی و نارسایی کلیه می‌شود. همچنین اختلالات اسکلتی ایجاد می‌کند (به دلیل دفع کلسیم).

آب آلوده با کادمیوم باعث بیماری Itai-itai در زنان پس از یائسگی می‌شود که شامل استئوپروز، استئومالاسی و بیماری کلیوی است.

تماس‌های صنعتی و کشاورزی

۱ - **حلال‌های آلی** مثل کلروفرم و **تتراکلرید کربن** که در رنگ‌بری و برداشتن لکه‌های روغن استفاده می‌شوند. تماس حاد با مقادیر بالای این مواد باعث سرگیجه و گیجی و سرکوب CNS و کوما می‌شود.

تماس با مقادیر کم آنها باعث سمیت کبدی و کلیوی می‌شود.

جدول ۲-۸. بیماری‌های انسانی همراه با مواجهات شغلی

عضو / سیستم	اثر	عامل سمی
سیستم قلبی عروقی	بیماری قلب	CO، سرب، حلال‌ها، کبالت، کادمیوم
سیستم تنفسی	سرطان بینی سرطان ریه	ایزوپروپیل الکل، غبار چوب رادون، آزبست، سیلیکا، بیس (کلرومتیل) اتر، نیکل، آرسنیک، کروم، گاز خردل غبار غلات، غبار ذغال‌سنگ، کادمیوم
	بیماری انسدادی مزمن ریه	بریلیموم، ایزوسیانات‌ها
	افزایش حساسیت‌پذیری	آمونیاک، اکسیدهای گوگرد، فورمالدئید
	تحریک	سیلیکا، آزبست، کبالت
	فیبروز	حلال‌ها، آکریل‌امید، کلرید متیل، جیوه، سرب، آرسنیک، DDT
سیستم عصبی	نوروپاتی محیطی راه رفتن آتاکسیک	کلردان، تولوئن، آکریل‌امید، جیوه
	سرکوب CNS	الکل‌ها، کتون‌ها، آلدئیدها، حلال‌ها
	آب مروارید	پرتوتابی فرابنفش
سیستم ادراری	سمیت	جیوه، سرب، اترهای گلایکول، حلال‌ها
	سرطان مثانه	نفتیل‌آمین‌ها، ۴-آمینوبنیل، بنزیدین، محصولات لاستیکی
سیستم تولیدمثل	ناباروری مردان ناباروری زنان	سرب، پلاستی‌سایزرهای فتالاتی کادمیوم، سرب
	تراتوژنز	جیوه، بی‌فنیل‌های پلی‌کلرینه شده
سیستم خون‌ساز	لوسمی	بنزن، رادون، اورانیوم
پوست	فولیکولیت و درماتیت آکنه‌ای شکل	بی‌فنیل‌های پلی‌کلرینه شده، دی‌اکسین‌ها، سموم گیاهی
	سرطان	پرتوتابی فرابنفش
دستگاه گوارش	آنژیوسارکوم کبدی	کلرید وینیل

CO: مونوکسید کربن؛ DDT، دی‌کلرو دی‌فنیل تری‌کلرواتان؛ CNS: سیستم عصبی مرکزی.

سیگار همواره در کاهش ریسک بیماری مؤثر است.

ماده مؤثر اصلی سیگار نیکوتین است که یک آلکالوئید موجود در برگ تنباکو است که با بیماری‌های مرتبط با تنباکو ارتباط مستقیم ندارد ولی به شدت اعتیادآور است. نیکوتین از طریق اتصال به گیرنده‌های مغزی و آزادکردن کاتکولامین‌ها باعث افزایش ضربان قلب و فشارخون و برون‌ده قلب می‌شود. شایع‌ترین بیماری‌های ناشی از سیگار عبارتند از: آمفیزم-برونشیت مزمن و سرطان ریه. مکانیسم‌های اثر تنباکو عبارتند از:

۱- اثرات تحریکی مستقیم روی مخاط نای-برونشی

که باعث التهاب و افزایش موکوس می‌شوند (برونشیت). همچنین فراخوانی لکوسیت‌ها به ریه باعث افزایش تولید الاستاز و آسیب بافتی ریه و آمفیزم می‌گردد.

۲- کارسینوژنز: مهم‌ترین اجزاء دود سیگار که کارسینوژن

هستند شامل هیدروکربن‌های چندحلقه‌ای و نیتروزآمین‌ها هستند.

خطر ایجاد سرطان ریه به صورت [بسته در سال] بیان می‌شود.

علاوه بر سرطان ریه دود سیگار باعث سرطان حفره دهان، مری، پانکراس و مثانه نیز می‌گردد. دود سیگار اثرات کارسینوژن سایر مواد را نیز افزایش می‌دهد، مثلاً افزایش ۱۰ برابری سرطان ریه در کارکنان در تماس با آزبست و اورانیوم که سیگار می‌کشند نسبت به آنهایی که سیگار نمی‌کشند وجود دارد.

نکته مهم: ترکیب الکل و تنباکو اثرات سرطان‌زایی را چند برابر می‌کند خصوصاً در مورد سرطان حفره دهان و حنجره و مری.

۳- آترواسکلروز و انفارکتوس میوکارد: مکانیسم اثر

جدول ۴-۸. کارسینوژن‌های مختص عضو موجود در دود تنباکو

عضو	کارسینوژن(ها)
ریه، حنجره	هیدروکربن‌های چند حلقه‌ای آروماتیک
-۱-	۴ - (متیل نیتروامینو) -۱- (۳ - پیریدیل)
	بوتانون (NNK)
	پولونیوم ۲۱۰
مری	N - نیتروز و نورو نیکوتین (NNN)
لوزالمعده	NNK(?)
مثانه	۴ - آمینو بی‌فنیل، ۲ - نفتیل آمین
حفره دهان:	هیدروکربن‌های چند حلقه‌ای آروماتیک،
سیگارکشیدن	NNN, NNK
حفره دهان: انفیه	NNN, NNK, پولونیوم ۲۱۰

جدول ۳-۸. اثرات منتخب برخی از اجزاء دود تنباکو

ماده	تأثیر
قیر	کارسینوژن
هیدروکربن‌های چند حلقه‌ای آروماتیک	کارسینوژن
نیکوتین	تحریک و تضعیف گانگلیونی، پیشبرد تومور
فنول	پیشبرد تومور و تحریک مخاطی
بنزوپیرین	کارسینوژن
CO	اختلال در حمل و استفاده از اکسیژن
فرمالدئید	سمیت برای مژک‌ها و تحریک مخاطی
اکسیدهای نیتروژن	سمیت برای مژک‌ها و تحریک مخاطی
نیتروزامین	کارسینوژن

الکلی‌های مزمن تحمل به الکل پیدا می‌کنند و میزان بالاتری را متابولیزه می‌کنند.

قسمت عمده الکل در ۳ مسیر آنزیمی زیر متابولیزه می‌شود و به استالدهید تبدیل می‌شود (در کبد):

(۱) الکل دهیدروژناز (۲) سیتوکروم P450 (۳) کاتالاز.

مهم‌ترین این روش‌ها الکل دهیدروژناز موجود در هپاتوسیت‌ها است.

البته در سطوح بالاتر، سیستم میکروزومی اکسید کننده اتانول که از سیتوکروم P450 و ایزوفرم CYP2E1 استفاده می‌کند نیز نقش دارند. کاتالاز اهمیت کمتری دارد و فقط ۵٪ اتانول را متابولیزه می‌کند.

القاء آنزیم‌های P450 به وسیله الکل باعث افزایش میزان حساسیت افراد الکلی به سایر داروها است. مثلاً داروهای استامینوفن، کوکائین، داروهای بیهوشی و کارسینوژن‌ها و حلال‌های صنعتی.

استالدهید حاصل از الکل توسط استالدهید دهیدروژناز به استات تبدیل می‌شود که در زنجیره تنفسی میتوکندری استفاده می‌شود.

اثرات سمی متعدد اتانول عبارتند از:

۱ - اکسیداسیون الکل توسط الکل دهیدروژناز باعث کاهش NAD و افزایش NADH می‌شود. از آنجا که NAD برای اکسیداسیون اسیدهای چرب ضروری است بنابراین کمبود آن باعث تجمع چربی در کبد افراد الکلی می‌گردد. همچنین باعث

سیگار شامل تجمع پلاکتی، کاهش اکسیژن میوکارد، بیماری ریوی همراه با هیپوکسی، افزایش تقاضای اکسیژن و کاهش آستانه فیبریلاسیون بطنی است. $\frac{1}{3}$ موارد حملات قلبی ناشی از سیگار است.

۴ - سیگار کشیدن مادر خطر سقط‌های خودبخودی و تولد قبل از موعد را بالا می‌برد و باعث تأخیر رشد داخل رحمی می‌شود.

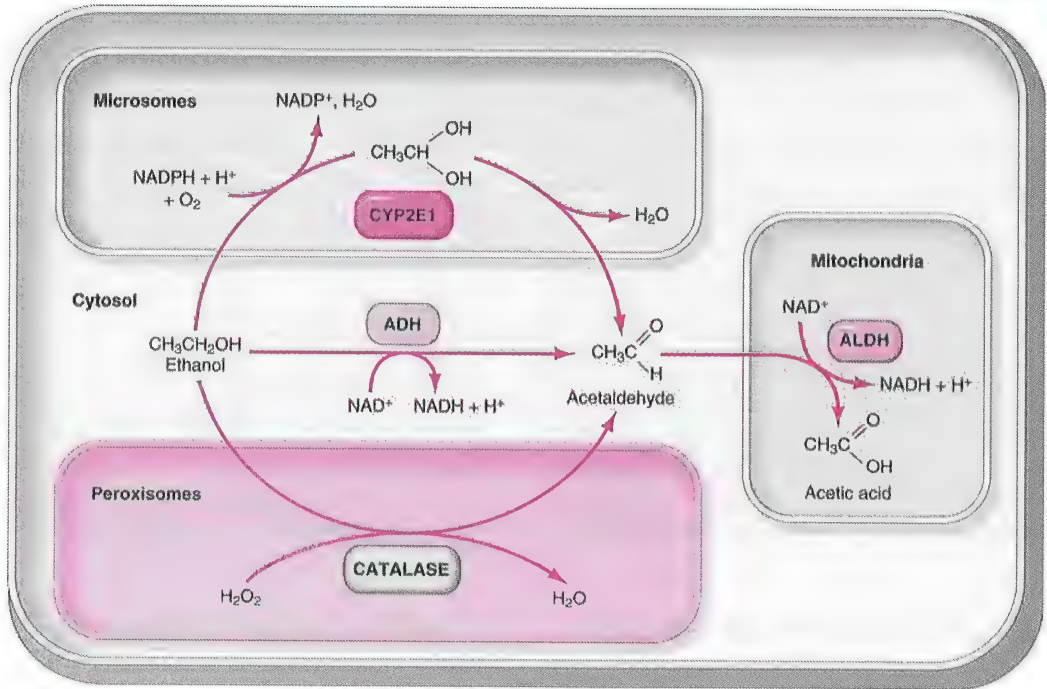
۵ - استنشاق غیرفعال سیگار نیز اثرات مضر دارد مثلاً در افراد در مواجهه با دود سیگار خطر سرطان ریه و انفارکتوس قلبی و آسم و بیماری تنفسی افزایش دارد.

نکته مهم: استنشاق غیرفعال دود در غیرسیگاری‌ها را می‌توان با اندازه‌گیری سطح خونی کوتینین (متابولیت نیکوتین) تخمین زد.

اتانول

اتانول بعد از مصرف بدون تغییر از معده و روده کوچک جذب می‌شود و در تمام بافت‌ها به نسبت مستقیم با سطوح خونی توزیع می‌شود و کمتر از ۱۰٪ الکل بدون تغییر در ادرار و عرق و هوای بازدم دفع می‌شود. میزان الکل در بازدم متناسب با سطح خونی است و اساس آزمون تنفسی مورد استفاده در مراکز قانونی را تشکیل می‌دهد.

نکته مهم: غلظت ۸۰ mg/dL الکل معادل تعریف مستی است، خواب‌آلودگی در غلظت ۲۰۰ mg/dL و استوپور در ۳۰۰ mg/dL و کما در دوزهای بالاتر رخ می‌دهد.



شکل ۱-۸. متابولیسم اتانول. اکسیداسیون اتانول به استالدهید از طریق سه مسیر مختلف و تولید اسید استیک. به این نکته توجه کنید که اکسیداسیون باکمک الکل دهیدروژناز (ADH) در سیتوزول انجام می‌شود؛ سیستم سیتوکروم P-450 و ایزوفرم CYP2E1 آن در ER (میکروزوم‌ها) قرار دارند و کاتالاز در پراکسی‌زوم‌ها قرار دارد. اکسیداسیون استالدهید توسط آلدئید دهیدروژناز (ALDH) در میتوکندری اتفاق می‌افتد.

در اعصاب مرکزی الکل روی ساختمان‌های ساب‌کورتیکال اثر دارد که فعالیت قشر را تنظیم می‌کند. بنابراین باعث تحریک و اختلال در رفتارهای قشری و حرکتی و عقلانی می‌شود. البته در سطوح بالاتر الکل، نورون‌های قشری و مراکز بصل‌النخاع نیز تضعیف می‌شوند و ایست تنفسی رخ می‌دهد.

عوارض الکلیسم مزمن

تمام ارگان‌ها را درگیر می‌کند.

- ۱ - **کبد** جایگاه اصلی آسیب مزمن کبد است. که باعث تغییرات چربی و هپاتیت الکلی و سیروز می‌شود.
- ۲ - در **دستگاه گوارش** گاستریت، خونریزی معده، زخم معده و واریس مری ایجاد می‌کند.

- ۳ - **اثرات عصبی.** کمبود تیامین رخ می‌دهد که باعث نوروپاتی محیطی و سندرم ورنیکه کورساکوف می‌گردد. آتروفی مغزی و دژنراسیون مخچه‌ای و نوروپاتی اپتیک نیز رخ می‌دهد.
- ۴ - **اثرات قلبی عروقی.** آسیب میوکارد باعث

اسیدوز لاکتیک می‌گردد.

- ۲ - سمت استالدهید: در نیمی از افراد نقص در آنزیم استالدهید دهیدروژناز وجود دارد که این افراد پس از مصرف الکل دچار برافروختگی و تاکی‌کاردی می‌شوند.
- ۳ - تولید گونه‌های واکنشی اکسیژن. متابولیسم الکل توسط CYP2E1 منجر به تولید ROS و پراکسیداسیون غشاء سلولی می‌شود.

- ۴ - آزادسازی اندوتوکسین. الکل باعث آزادسازی اندوتوکسین از باکتری‌های گرم منفی فلور روده می‌شود. اندوتوکسین باعث رهاشدن TNF از ماکروفاژها و سلول‌های کوپفر کبدی می‌گردد.

عوارض الکلیسم حاد

اثر حاد الکل عمدتاً روی سیستم اعصاب مرکزی است. اما روی معده و کبد نیز اثر دارد. در کبد تغییر چربی یا استئاتوز کبدی رخ می‌دهد. در معده گاستریت حاد و زخم معده رخ می‌دهد.

(A) ترکیب استروژن- پروژسترون خطر سرطان پستان را افزایش می‌دهد ولی مصرف استروژن تنها، در زنان هیستریکتومی شده خطر سرطان پستان را کاهش می‌دهد.

(B) MHT اثر حفاظتی در برابر آترواسکلروز و بیماری کرونر در زنان کمتر از ۶۰ سال دارد، اما در سن بالاتر از ۶۰ سالگی تأثیر حفاظتی ندارد. MHT به طور کلی نباید برای پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی یا سایر بیماری‌های مزمن بکار رود.

(C) MHT خطر سکته مغزی و ترومبوآمبولی وریدی را بالا می‌برد. خطر ترومبوآمبولی وریدی در ۲ سال اول درمان و زمانی که فاکتورهای خطر دیگر مثل بی‌حرکتی و افزایش انعقادپذیری به دلیل جهش‌های فاکتور V لیدن و پروترومبین دارند بیشتر است.

نکته مهم: MHT برای درمان علائم یائسگی در اوایل یائسگی بکار می‌روند ولی نباید برای پیشگیری درازمدت از بیماری‌های مزمن استفاده شوند.

۲- ضد بارداری‌های خوراکی (OCP)

این داروها حاوی یک استرادیول صناعی و مقدار متغیری پروژستین (ماده ترکیبی) هستند. البته انواع کمی از آنها فقط حاوی پروژستین هستند.

در حال حاضر در انواع ترکیبی، مقدار استروژن کمتر از ۵۰ میکروگرم در روز است که عوارض جانبی کمتری دارد. اثرات OCPها عبارتند از:

(A) کارسینوم پستان که خطر آن را افزایش نمی‌دهند.

(B) کارسینوم اندومتر و تخمدان. OCPها در برابر آنها اثرات حفاظتی دارند.

(C) سرطان سرویکس. خطر سرطان سرویکس را در زنان مبتلا به عفونت HPV افزایش می‌دهند.

(D) ترومبوآمبولی.

OCPها با افزایش خطر ۳ تا ۶ برابری ترومبوز وریدی و

ترومبوآمبولی ریوی همراهند. علت این امر افزایش ساخت فاکتورهای انعقادی در کبد است.

نکته: البته خطر ترومبوآمبولی ناشی از OCP دو تا ۶ برابر کمتر از ترومبوآمبولی بارداری است.

(E) بیماری قلبی عروقی.

OCP خطر بیماری شریان کرونر را در زنان کمتر از ۳۰

سال یا زنان با سن بالاتر غیرسیگاری افزایش نمی‌دهد، ولی در

کاردیومیوپاتی اتساعی احتقانی (کاردیومیوپاتی الکلی) می‌شود مقادیر متوسط الکل باعث افزایش HDL و ممانعت از تجمع پلاکتی می‌شود و بنابراین اثرات محافظت کننده دارد. ولی مصرف مقادیر زیاد الکل باعث کاهش HDL و افزایش احتمال بیماری عروق کرونر و افزایش فشارخون می‌شود.

۵- پانکراتیت حاد و مزمن

۶- اثرات روی جنین. مصرف الکل در حاملگی باعث سندرم الکلی جنین می‌شود که شامل میکروسفالی، تأخیر رشد و اختلالات صورت نوزاد و کاهش فعالیت ذهنی است.

نکته مهم: مصرف الکل در سه ماهه اول بارداری آسیب بیشتری دارد.

۷- کارسینوم زرد. سرطان‌های حفره دهان و مری و کبد و پستان در خانم‌ها با الکل ارتباط دارند.

۸- سوءتغذیه. اتانول منبع انرژی است و به جای غذا مصرف می‌شود. بنابراین الکلیسم مزمن با سوءتغذیه و کمبود ویتامین‌های گروه B همراه است.

آسیب ناشی از عوامل درمانی و داروها

واکنش‌های ناخواسته دارویی (ADR)

ADR به اثرات نامطلوب داروهایی گفته می‌شود که در شرایط درمانی رایج تجویز می‌شوند. ۱۰٪ این موارد کشنده هستند.

ADR خطر محاسبه شده در دوزی است که جهت رسیدن به حداکثر اثر درمانی دارو لازم است. مثال‌های داروهای این گروه: داروهای ضد سرطان، تتراسایکلین‌ها، استروژن‌ها و داروی ضد بارداری خوراکی، استامینوفن و آسپرین می‌باشند.

استروژن برونزاد و ضد بارداری خوراکی

۱- درمان جایگزین هورمون یائسگی (MHT)

شایع‌ترین شکل آن تجویز استروژن با پروژسترون است. **نکته مهم:** مصرف استروژن تنها، خطر سرطان رحم را افزایش می‌دهد.

MHT - برای عوارض یائسگی مثل گرگرفتگی، استئوپروز و کاهش سکته مغزی بکار می‌رود ولی دارای عوارض مثل سرطان پستان و سکته مغزی و ترومبوآمبولی وریدی است.

- اثرات MHT به نوع رژیم درمانی بکار رفته (ترکیب استروژن- استروژن)، سن، وضعیت فاکتورهای خطر بیمار، طول مدت درمان و دوز هورمون‌ها و فرمول و روش تجویز دارو بستگی دارد.

زنان بالای ۳۵ سال و سیگاری خطر را دو برابر افزایش می‌دهد. F) آدنوم کبدی

مصرف OCP باعث افزایش این تومور خوش خیم کبدی در زنان می‌شود. به خصوص در زنان مسن‌تر که مدت طولانی OCP مصرف کرده‌اند.

استامینوفن

استامینوفن در دوزهای درمانی در کبد با گلوکوروئید یا سولفات کونژوگه می‌شود. ۵٪ یا کمتر از آن، از طریق P450 متابولیزه می‌شود و به NAPQI تبدیل می‌شود. در دوزهای خیلی بالا NAPQI تجمع یافته و منجر به نکروز کبدی مرکز لوبولی می‌گردد. مکانیسم‌های آسیب با واسطه NAPQI (N استیل بنزوکینونیمین) عبارتند از:

۱ - اتصال کووالان به پروتئین‌های کبدی

۲ - تخلیه GSH احیا شده

تخلیه GSH منجر به حساسیت هپاتوسیت‌ها به مرگ سلولی ناشی از گونه‌های واکنشی اکسیژن می‌شود. فاصله بین دوز درمانی استامینوفن (۰/۵g) و دوز سمی آن (۱۵-۲۵g) زیاد است و معمولاً داروی بی‌خطری محسوب می‌شود.

مسمومیت با استامینوفن ۵۰٪ موارد نارسایی حاد کبد را ایجاد می‌کند که علائم آن تهوع و استفراغ و اسهال و شوک و یرقان است.

درمان مراحل اولیه مسمومیت با استامینوفن، تجویز N-استیل سیستئین است که GSH را بازسازی می‌کند. ولی موارد شدید مسمومیت باعث نارسایی کبد می‌شود که با نکروز مرکز لوبولی همراه است و نیاز به پیوند کبد دارد.

آسپرین (استیل سالیسیلیک اسید)

مصرف دوز بالای آسپرین ابتدا باعث آلکالوز تنفسی و سپس اسیدوز متابولیک می‌شود که اغلب کشنده است. خوردن مقادیر ۳ تا ۵ گرم در کودکان و ۱۰ تا ۳۰g در بالغین کشنده است. سمیت مزمن آسپرین که سالیسیلیسم نام دارد، در افرادی که روزانه بیش از ۳g مصرف کنند رخ می‌دهد.

عوارض آن سرگیجه و وزوز گوش و سردرد و اشکال شنوایی و آشفته‌گی ذهنی و خواب‌آلودگی و تهوع و استفراغ و اسهال است. این حالت می‌تواند به سمت تشنج و اغما پیشرفت کند. همچنین گاستریت حاد امروز و زخم معده رخ می‌دهد.

تمایل به خونریزی نیز به دلیل مهار سیکلواکسیژناز پلاکتی رخ می‌دهد که خونریزی به صورت پتشی و پوست و احشا ظاهر می‌شود.

نکته مهم: مخلوط‌های ضد درد حاوی آسپرین و فناستین یا آسپرین و استامینوفن، در صورت مصرف مزمن باعث نفريت بینابینی کلیه و نکروز پاپیلری کلیه می‌شوند که به آن نفروپاتی آنالژزیک گویند.

سوء مصرف داروها

به معنای استفاده از داروهای روان‌گردان به روشی متفاوت از روش‌های درمانی یا اجتماعی مقبول عموم می‌باشد.

کوکائین

کوکائین از برگ گیاه کوکا استخراج می‌شود و به صورت پودر محلول در آب هیدروکلرید کوکائین است، ولی در هنگام فروش به آن تالک یا لاکتوز اضافه می‌شود. کریستالی شدن کوکائین باعث تولید کراک می‌شود. کراک قویتر از کوکائین است. هر دو به صورت تدخین، تزریقی یا خوراکی استفاده می‌شود. کوکائین باعث سرخوشی و تحریک و افزایش هوشیاری می‌شود و بسیار اعتیادآور است.

اثرات مسمومیت با کوکائین

۱ - قلبی - عروقی. کوکائین مقلد سمپاتیک است و در اعصاب مرکزی باعث بلوک برداشت مجدد دوپامین و در پایانه‌های آدرنرژیک باعث بلوک برداشت مجدد اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین می‌گردد. اثرات آن به صورت تاکی‌کاردی و هیپرتانسیون و انقباض عروق محیطی است. همچنین ایسکمی میوکارد و تنگی عروق کرونر و تشکیل لخته ایجاد می‌کند و بنابراین می‌تواند باعث انفارکتوس میوکارد شود. کوکائین با افزایش فعالیت سمپاتیک و اختلال در انتقال یون‌ها در میوکارد، باعث آریتمی کشنده می‌شود. عوارض کوکائین وابسته به دوز نیستند.

۲ - اثرات CNS شامل افزایش درجه حرارت بدن و تشنج است.

۳ - اثرات روی جنین. مصرف کوکائین در بارداری باعث کاهش خونرسانی به جفت و هیپوکسی جنین و سقط خودبخودی و اختلال تکامل عصبی جنین می‌گردد.

۴ - مصرف مزمن کوکائین باعث سوراخ سپتوم بینی، کاهش ظرفیت انتشار ریوی و کاردیومیوپاتی اتساعی می‌شود.

جدول ۵-۸. برخی واکنش‌های ناخواسته دارویی شایع و عامل آنها

آسیب‌رسان اصلی

واکنش

دیس‌کرازهای خونی*

عوامل آنتی‌نئوپلاستیک، سرکوب‌کننده ایمنی و کلرامفنیکل
پنی‌سیلین، متیل دوبا، کینیدین

گرانولوسیتوپنی، کم‌خونی آپلاستیک، پان‌سیتوپنی
کم‌خونی همولیتیک، ترومبوسیتوپنی

جلدی

عوامل آنتی‌نئوپلاستیک، سولفونامیدها، هیدانتوئین‌ها، بعضی از
آنتی‌بیوتیک‌ها و بسیاری داروهای دیگر

کهیر، ماکول‌ها، پاپول‌ها، وزیکول‌ها، پتشی،
درماتیت اگسفواریتو، بثورات ثابت دارویی،
پیگمانتاسیون غیرطبیعی

قلبی

تئوفیلین، هیدانتوئین‌ها
دوکسوروبیسین، دانوروبیسین

آریتمی‌ها
کاردیومیوپاتی

کلیوی

پنی‌سیلامین
آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی، سیکلوسپورین، آموتریپسین B
فناستین، سالیسیلات‌ها

گلوMERولونفریت
نکروز حاد توبولی
بیماری توبولواینترستیشیال با نکروز پاپیلری

ریوی

سالیسیلات‌ها
نیتروفورانتوئین
بوسولفان، نیتروفورانتوئین، بلتومایسین

آسم
پنومونیت حاد
فیروز بینابینی

کبدی

تتراسیکلین
هالوتان، ایزونیازید، استامینوفن
کلرپرومازین، استروژن‌ها، داروهای ضدبارداری

تغییر چربی
آسیب منتشر هپاتوسلولر
کلستانز

سیستمیک

پنی‌سیلین
هیدرالازین، پروکائین آمید

آنافیلاکسی
سندرم لوپوس اریتماتوی سیستمیک (لوپوس دارویی)

سیستم عصبی مرکزی

سالیسیلات‌ها
آنتی‌سایکوتیک‌های فنوتیازینی
آرام‌بخش‌ها

وزوز گوش و سرگیجه
واکنش‌های دیستونیک حاد و سندرم پارکینسون
تضعیف تنفسی

* نمای تقریباً نیمی از تمام مرگ‌های مربوط به دارو.

هروئین و سایر اپیوئیدها

هروئین از گیاه خشخاش به دست می‌آید و شبیه مورفین است.
هروئین از کوکائین خطرناک‌تر است. اثرات آن سرخوشی، توهم،
خواب‌آلودگی و تسکین است.

اثرات فیزیکی هروئین عبارتند از:

- ۱- اثرات فارماکولوژیک
- ۲- واکنش نسبت به مواد کاهنده دوز آن
- ۳- واکنش افزایش حساسیت

۴ - عوارض ناشی از سرنگ مشترک

مهم‌ترین اثرات جانبی هروئین

۱ - مرگ ناگهانی به دلیل تضعیف تنفسی، آریتمی و ایست قلبی و ادم ریوی است.

۲ - بیماری ریوی شامل ادم، آمبولی سپتیک، آبسه ریوی، عفونت‌های فرصت‌طلب و گرانولوم ناشی از تالک می‌باشد. گرانولوم‌ها عموماً در ریه و گاهی در طحال و کبد و غدد لنفاوی رخ می‌دهد. در گرانولوم‌ها کریستال‌های تالک با نورپیلاریزه مشاهده می‌شوند.

۳ - عفونت‌ها. شایع‌ترین محل عفونت پوست و بافت زیرجلدی و دریچه قلبی، کبد و ریه‌ها هستند. ۱۰٪ افراد بستری دچار اندوکاردیت هستند که اغلب سمت راست قلب به خصوص دریچه سه‌لته را درگیر می‌کند. عامل اصلی اندوکاردیت استافیلوکوک اورئوس است و سپس قارچ‌ها قرار دارند. هیپاتیت ویروسی و HIV نیز شایع است که به دلیل تزریق سرنگ آلوده است.

۴ - ضایعات پوستی. شامل آبسه و سلولیت و زخم است. اسکار محل تزریق، هیپرپیگمانتاسیون روی وریدها و وریدهای ترومبوز نیز شایعند.

۵ - ضایعات کلیوی. دو شکل شایع آن آمیلوئیدوز کلیه و گلوMERULواسکلروز کانونی است که باعث پروتئینوری و سندرم نفروتیک می‌شوند.

ماری‌جوانا

پرمصرف‌ترین داروی غیرقانونی است. از برگ گیاه کانابیس ساتیوا تهیه می‌شود که حاوی ماده تتراهیدروکانابینول (THC) است. البته THC دو اثر مفید دارویی دارد که شامل توانایی آن در کاهش فشار داخل چشم در گلوکوم و مقابله با حالت تهوع در بیماران سرطان است.

آثار حاد THC شامل اختلال ادراک حسی و هماهنگی است که ظرف ۴ تا ۵ ساعت برطرف می‌شوند. تعداد ضربان قلب و فشارخون را نیز بالا می‌برد که می‌تواند باعث آنژین شود. عوارض ریوی آن شامل لارنژیت، فارنژیت، برونشیت، سرفه، خسونت صدا و آسم است.

سایر داروهای ممنوعه

عبارتند از:

۱ - PCP (۱- فنیل سیکلوهاگزیدین پیریدین)

۲ - فنیل سیکلیدین و کتامین (عوامل بیهوشی)

۳ - لیسرژیک اسید دی‌اتیل امید (LSD) که قوی‌ترین توهم‌زا است.

۴ - اکستازی (MPMA، ۳ و ۴ و ۵ متیلن‌های اکسی‌مت‌آمفتامین)

۵ - نمک حمام

LSD به صورت حاد بر روی خلق و عاطفه و تفکر اثر کرده و منجر به رفتارهای عجیب و خطرناک می‌شود.

استفاده مزمن اکستازی CNS را از سروتونین تخلیه می‌کند و باعث افسردگی، اختلالات خواب، اضطراب و رفتار خشن می‌شود.

آسیب ناشی از عوامل فیزیکی

ترومای مکانیکی

نوع آسیب به شکل شیء اصابت کننده و میزان انرژی تخلیه شده و نوع بافت بستگی دارد.

۱ - ساییدگی (abrasion) بر اثر سایش یا مالش پوست رخ داده و فقط لایه اپیدرم سطحی را برمی‌دارد.

۲ - کوفتگی (contusion) توسط اجسام غیرنوک تیز ایجاد می‌شود و مشخصه آن صدمه به عروق خونی و خروج خون از رگ‌ها به داخل بافت‌ها است.

۳ - بریدگی (laceration) یک از هم گسیختگی یا کشش پاره کننده بافت است که با واردکردن نیرو توسط جسم غیرنوک تیز رخ می‌دهد. بریدگی‌ها عروق خونی پل زنده سالم و حاشیه‌های نامنظم دارند.

۴ - زخم برشی (incision) بر اثر اجسام نوک تیز رخ می‌دهد و عروق خونی پل زنده قطع شده‌اند.

۵ - زخم سوراخ‌شدگی (puncture) بر اثر وسیله باریک و طولیل ایجاد می‌شود که اگر بافت را سوراخ کند زخم نافذ (penetrating) و اگر از بافت عبور کند و زخم خروجی هم تولید کند زخم سوراخ‌کننده (perforating) نام دارد.

آسیب‌های حرارتی

سوختگی حرارتی: شدت بالینی سوختگی به عوامل زیر بستگی دارد: عمق سوختگی، درصد سوختگی، آسیب‌های داخلی ناشی از استنشاق بخارات داغ و سمی، درمان زودرس.

جدول ۶-۸. داروهای مورد سوء مصرف مصرف شایع

گروه	هدف مولکولی	مثال‌ها
مخدرهای اپیوئیدی	گیرنده اپیوئیدی مو ^۱ (آگونیست)	هروئین، هیدرومورفن (Dilaudid) اکسی‌کودون متادون (Dolophine)
آرامبخش و خواب‌آور	گیرنده GABA (آگونیست)	باربیتورات‌ها اتانول متاکوالون (Quaalude) گلو‌تتامید (Doriden) اتکلورونیول (Placidyl)
محرک‌های روانی - حرکتی	ناقل دوپامین (آنتاگونیست) گیرنده‌های سروتونین (سمیت)	کوکائین آمفتامین ۳ و ۴ - متیلن دی اکسی‌متامفتامین (MDMA) (یعنی ecstasy)
داروهای شبه فن‌سیکلیدین	کانال گیرنده NMDA گلو‌تامات (آنتاگونیست)	فن‌سیکلیدین (PCP) (یعنی "گرد فرشته") کتامین
کانابینوئیدها	گیرنده‌های CBI کانابینوئید (آگونیست)	ماری‌جوآنا حشیش
نیکوتین	گیرنده نیکوتینی استیل کولین (آگونیست)	محصولات تنباکو
توهم‌زاها	گیرنده‌های 5HT ₂ سروتونین (آگونیست)	لیسرژیک اسید دی‌اتیل آمید (LSD) مسکالین پسیلوسیبین

CBI: گیرنده کانابینوئیدی نوع ۱، GABA: گاما‌آمینوبوتیریک اسید، 5HT₂: ۵-هیدروکسی تریپتامین، NMDA: N-متیل D آسپارات، PCP: فنیل‌سیکلو‌هگزیل پیریدین

انواع سوختگی

ایجاد می‌کند.
نکته مهم: سوختگی‌های بالای ۵۰٪ چه سطحی و چه عمقی خطرناک و کشنده‌اند.
در سوختگی‌های بالای ۲۰٪ شوک هیپوولمیک، ادم منتشر و ادم ریوی رخ می‌دهد.

صدمه ناشی از استنشاق: در اثر تأثیر مستقیم حرارت روی راه‌های هوایی است. گازهای محلول در آب مثل کلرین، دی‌اکسید گوگرد و آمونیاک نیز در راه‌های هوایی واکنش می‌دهند و اسید و باز تولید می‌کنند و باعث التهاب و تورم می‌شوند که ممکن است باعث انسداد مجاری می‌گردد.
گازهای محلول در چربی مثل اکسید نیترو با احتمال زیاد به

۱ - با ضخامت ناکامل شامل درجه یک (درگیری اپی‌تلیال) و درجه دوم (درگیری اپی‌درم و درم سطحی)
۲ - با ضخامت کامل که تخریب کامل اپی‌درم و درم همراه با از دست رفتن ضمائم درم هستند. سوختگی درجه سوم و چهارم از این گروه‌اند.

ریفت‌شناسی سوختگی

در سوختگی با ضخامت کامل ظاهر آنها سفید، زغالی، خشک و بدون حس هستند. ولی سوختگی با ضخامت ناکامل صورتی، لکهای همراه با تاول و دردناک هستند. در بافت مرده نکروز انعقادی در مجاورت بافت زنده وجود دارد که التهاب و اغزو

1- Mu opioid receptor

نکته مهم: دمای رکتال بالای ۱۰۶ فارنهایت با پیش‌آگهی بدی همراه است.

هیپوترمی

بر اثر مواجهه طولانی‌مدت با دمای پایین محیط رخ می‌دهد که در الکی‌های بی‌خانمان شایع است. در دمای پایین از دست رفتن هوشیاری و برادیکاردی و فیبریلاسیون دهلیزی رخ می‌دهد. سرد شدن بافت‌ها دو اثر دارد:

۱ - اثرات مستقیم که ناشی از اختلالات فیزیکی داخل سلول و غلظت بالای نمک، ثانویه به کریستالی شدن آب بدن است.

۲ - اثرات غیرمستقیم ناشی از تغییرات در گردش است چرا که سرما باعث انقباض عروق و افزایش نفوذپذیری می‌شود که باعث ادم می‌شود. همچنین افزایش ویسکوزیته خون باعث صدمه ایسکمیک و تغییرات دژنراتیو اعصاب محیطی می‌شود. در صورتی که ایسکمی طول بکشد انفارکتوس بافت‌ها مثل گانگرن انگشتان یا پاها رخ می‌دهد. به وضعیت فوق پای خندقی گفته می‌شود که باعث قطع عضو می‌گردد.

آسیب الکتریکی

صدمات الکتریکی دو نوعند: (۱) سوختگی، (۲) فیبریلاسیون بطنی یا نارسایی مرکز قلبی و تنفسی. نوع آسیب به شدت و مسیر جریان بستگی دارد. جریان ولتاژ خانگی در صورت مقاومت پایین محل باعث سوختگی در محل ورود و اعضای داخلی و اسپاسم کزاز عضلات می‌شود که نهایتاً باعث خفگی و مرگ می‌گردد. جریان‌های ولتاژ بالا مثل صاعقه نیز عوارض مشابه دارند، به اضافه اینکه با احتمال بیشتری باعث فلج بصل النخاع و سوختگی وسیع می‌شوند.

آسیب ناشی از پرتوهای یونیزان

اشعه‌ها طیف وسیعی از انرژی دارند که طیف الکترومغناطیسی را تشکیل می‌دهند و آنها را به دو نوع یونیزان و غیر یونیزان تقسیم می‌کنند.

۱ - اشعه‌های غیر یونیزان عبارتند از: UV (فرا بنفش)، مادون قرمز، میکروویو و امواج صوتی. این امواج اتم‌ها را در مولکول حرکت می‌دهد ولی باعث جابجایی الکترون‌ها نمی‌شوند.

۲ - در مقابل پرتوهای یونیزان باعث جابجایی الکترون‌ها

مسیرهای هوایی عمقی‌تر رسیده و پنومونیت ایجاد می‌کنند. تظاهرات ریوی در ۲۴ تا ۴۸ ساعت اول بروز نمی‌کنند.

علت اصلی مرگ در سوختگی، نارسایی چند عضوی است که ناشی از سپسیس است. شایع‌ترین میکروب مهاجم در سوختگی‌ها پseudomonas آئروژینوزا است و پس از آن استاف اورئوس و قارچ‌ها به خصوص کاندیدا قرار دارند.

همچنین در سوختگی‌ها دفاع سلولی و هومورال مختل می‌شود و عملکرد لنفوسیت‌ها و فاگوسیت، مختل می‌شود. گسترش مستقیم باکتری در خون و رهاسدن اندوتوکسین‌ها نیز رخ می‌دهد.

پنومونی، شوک سپتیک و نارسایی کلیه و ARDS شایع‌ترین عوارض خطرناک هستند.

اثر دیگر سوختگی، وضعیت هیپرمتابولیک با از دست رفتن گرما و افزایش نیاز به مواد مغذی است. در صورت سوختگی ۴۰٪ سطح بدن، میزان متابولیسم پایه دو برابر می‌شود.

هیپرترمی

۱ - **کرامپ حرارتی** بر اثر از دست دادن الکترولیت‌ها از راه تعریق رخ می‌دهد. کرامپ عضلانی در ورزش شدید شاه‌علامت آن است.

۲ - **خستگی ناشی از حرارت** شایع‌ترین سندرم هیپرترمی است که شروع ناگهانی دارد و با ضعف و کلاپس همراه است و علت آن نارسایی سیستم قلبی عروقی و هیپوولمی است.

۳ - **گرم‌زدگی (heat stroke)** ناشی از اختلال تنظیم دما است که تعریق متوقف شده و افزایش دمای بدن رخ می‌دهد. مکانیسم اصلی اتساع عروق محیطی و کاهش حجم خون در گردش است. نکرور عضلات و میوکارد و آریتمی‌ها و DIC شایع هستند. گرم‌زدگی در افراد دچار نقص قلبی عروقی و افراد دچار استرس شدید فیزیکی مثل ورزشکاران و سربازان و افراد مسن شایع است.

۴ - هیپرترمی بدخیم. به دلیل حرارت بالا نیست، بلکه یک وضعیت ژنتیکی است که حاصل جهش در ژن‌هایی مثل RYR1 است که سطح کلسیم را در عضلات اسکلتی کنترل می‌کنند. در این افراد، تماس با مواد بیهوشی در هنگام جراحی باعث افزایش سریع در سطوح کلسیم عضلات اسکلتی می‌شود که باعث سفتی عضلات و افزایش تولید گرما می‌گردد. مرگ و میر هیپرترمی بدون درمان ۸۰٪ است، ولی با درمان سریع به ۵٪ می‌رسد.

زیر در برابر پرتوتابی آسیب بیشتر می‌بیند: گنادها، مغز استخوان، بافت‌های لنفوئید و مخاط گوارش.

۴ - هیپوکسی، تولید گونه‌های فعال اکسیژن مهم‌ترین مکانیسم آسیب DNA است. هیپوکسی بافتی در مرکز تومورهای دارای رشد سریع با واسکولاریته ضعیف دیده می‌شود و ممکن است وسعت آسیب و تأثیر رادیوتراپی روی تومور را کاهش دهد.

۵ - آسیب عروقی. آسیب اندوتلیال باعث تنگی و انسداد عروقی و فیبروز و آتروفی می‌شود. این تغییرات ماه‌ها تا سال‌ها بعد رخ می‌دهند.

نکته مهم: علیرغم حساسیت کم سلول‌های مغز به پرتوتابی، آسیب عروقی ناشی از پرتوتابی به صورت دیررس در این بافت‌ها ظاهر می‌شود.

آسیب DNA و کارسنوزنر

مهم‌ترین هدف اشعه یونیزان DNA است.

انواع آسیب DNA در اثر اشعه عبارتند از: (۱) آسیب بازی منفرد (۲) شکستگی در یک یا دو رشته DNA (۳) اتصال متقاطع DNA و پروتئین‌ها.

این آسیب در سلول‌های زنده از طریق مکانیسم‌های ترمیم مثل پروتئین ATM و P53 جبران می‌شود. اگر آسیب بدون ترمیم باشد یا ترمیم غیردقیق رخ دهد (مثلاً به دلیل جهش در P53) آسیب سلولی، باعث ایجاد جهش می‌گردد و ممکن است سبب تومور شود.

فیبروز

فیبروز در نواحی تحت رادیوتراپی سرطان معمول است که هفته‌ها تا ماه‌ها بعد رخ می‌دهد. پرتو یونیزان باعث آسیب عروقی و ایسکمی می‌شود و کشته‌شدن سلول‌های بنیادی و ره‌اشدن سابتوکاین‌های التهابی و آسیب عروقی باعث فعال‌شدن فیبروبلاست‌ها و ایجاد فیبروز می‌شوند.

ریفت‌شناسی اثرات پرتوتابی

۱ - تغییرات ساختاری کروموزوم مثل حذف، شکستگی، جابجایی و به هم ریختگی دوک میتوزی و ایجاد آناپلوئیدی و پلی‌پلوئیدی می‌باشند.

۲ - تغییرات هسته‌ای به صورت تورم هسته، تراکم کروماتین و آپوپتوز، ایجاد سلول‌های غیرطبیعی و سلول‌های غول‌آسای چند هسته‌ای هستند.

می‌شوند که به آن یونیزاسیون می‌گویند. پرتوهای یونیزان عبارتند از: اشعه X و گاما و نوترون با انرژی بالا و ذرات آلفا و ذرات بتا.

نکته مهم: ذرات بتا شامل الکترون‌ها و ذرات آلفا دارای دو پروتون و دو نوترون هستند.

نکته مهم: ذرات آلفا آسیب شدید در ناحیه محدود ایجاد می‌کنند ولی پرتوهای X و گاما در یک محدوده طولانی و عمیق آسیب ایجاد می‌کنند ولی شدت آسیب کمتری به بافت وارد می‌کنند.

پرتوهای یونیزان اثرات جهش‌زایی، سرطان‌زایی و تراژونی دارند.

اصطلاحات مربوط به پرتوتابی

۱ - **کوری** تعداد واپاشی یک ماده رادیونوکلئوتید در واحد ثانیه است (Ci) یک کوری معادل 3.7×10^{10} واپاشی در ثانیه است.

۲ - **گری** (Gy) انرژی جذب شده توسط بافت هدف است. یک گری معادل 10^4 ارگ در هر گرم بافت است. یک سانتی‌گری معادل ۱۰۰ راد (R) است.

۳ - **سیورت** (SV) یک واحد دوز معادل است که به اثرات بیولوژیک پرتوتابی بستگی دارد و وسعت آسیب را بیان می‌کند. سیورت برابر دوز جذب شده (برحسب گری) \times اثربخشی نسبی بیولوژیک (RBE) است.

۴ - اثربخشی نسبی بیولوژیک به نوع پرتو، حجم بافت و نوع بافت و مدت زمان مواجهه بستگی دارد.

نکته مهم: دوز مؤثر پرتوهای ایکس به صورت میلی‌سیورت بیان می‌شود. برای پرتوهای X یک میلی‌سیورت = ۱ میلی‌گری است.

تعیین کننده‌های اصلی اثرات بیولوژیک پرتوتابی

۱ - میزان دریافت پرتو. دوز متناوب نسبت به دوز یکنواخت اثرات مضر کمتری دارد. سلول‌های طبیعی قابلیت ترمیم سریع‌تری نسبت به سلول‌های تومور دارند.

۲ - اندازه ناحیه: اگر در نواحی کوچک پرتو تابیده شود، بدن قادر به تحمل آن است ولی اگر دوز اندک در نواحی بزرگتر تابیده شود خطرناک است.

۳ - توانایی تکثیر سلولی. سلول‌های در حال تقسیم سریع بیشتر از سلول‌های خاموش مستعد آسیب هستند. در سلول‌های در حال تقسیم آسیب DNA باعث القاء پیام‌رسانی P53 می‌شود که باعث توقف چرخه سلولی و آپوپتوز می‌شود. بنابراین بافت‌های

جدول ۷-۸. دوز آستانه تخمینی در اندام‌های خاص جهت ایجاد اثرات حاد

پرتوتابی

اثر بر روی سلامتی	عضو	دوز (Sv)
نازایی موقت	بیضه‌ها	۰/۱۵
سرکوب خون‌سازی	مغز استخوان	۰/۵۰
اثرات پوستی برگشت پذیر (مانند قرمزی)	پوست	۱/۰-۲/۰
نازایی دائمی	تخمندان‌ها	۲/۵-۶/۰
از دست‌دادن گذرای موها	پوست	۳/۰-۵/۰
نازایی دائمی	بیضه‌ها	۳/۵
آب مروارید	عدسی چشم	۵/۰

میلودیسپلازی و تومورهای جامد بالا می‌رود.

نکته مهم: خطر سرطان ثانویه در کودکان بیشتر از همه است. به طوری که دخترانی که تحت رادیوتراپی سینه قرار دارند، بیشتر دچار سرطان پستان می‌شوند.

۳ - تماس شغلی و سرطان. رادون از تجزیه خودبخود اورانیوم حاصل می‌شود. محصولات تجزیه رادون شامل پولونیوم ۲۱۴ و پولونیوم ۲۱۸ هستند که ذرات آلفا تابش کرده و نیمه عمر کوتاهی دارند. این ذرات در ریه رسوب کرده و به صورت مزمن باعث کانسر ریه می‌شوند.

پرتوتابی به تمام بدن

حتی دوزهای کم پرتوتابی در سطح وسیع بدن باعث اثرات خطرناک می‌گردد. دوز کمتر از ۱ میلی‌سیورت علامت ندارد. دوزهای بالاتر باعث سندرم اشعه حاد می‌شود که دستگاه خونساز، گوارش و CNS را درگیر می‌کند.

بیماری‌های تغذیه‌ای

هم کمبود تغذیه و هم تغذیه بیش از حد باعث بیماری می‌شوند.

سوءتغذیه

مواد ضروری در رژیم غذایی عبارتند از:

- ۱ - انرژی کافی به صورت کربوهیدرات و پروتئین و چربی برای نیازهای متابولیک روزانه
- ۲ - اسیدهای آمینه ضروری و اسیدهای چرب که جهت ساختن پروتئین‌ها و چربی‌ها هستند.

نکته مهم: در دوزهای بسیار بالای اشعه، پیکنوز سریع ظاهر می‌شود.

۳ - تغییرات سیتوپلاسمی به صورت تورم سیتوپلاسم و تغییر شکل میتوکندری و دژنراسیون رتیکولوم اندوپلاسمیک و پاره‌شدن غشاء پلاسمایی ظاهر می‌شوند.

۴ - تغییرات عروقی و فیبروز بینایی که در عروق به صورت تورم و واکوئله‌شدن اندوتلیوم و نکروز جدار عروق کوچک مثل مویرگ‌ها و ونول‌ها ظاهر می‌شوند. عروق ممکن است پاره شده یا ترومبوز شوند. پس از آن تکثیر اندوتلیال و هیالینیزه شدن کلاژن و ضخیم‌شدن لایه مدیا دیده می‌شود که باعث تنگی و انسداد مجرای عروقی می‌شود. سپس افزایش کلاژن بینابینی موجب اسکار و فیبروز می‌شود.

اثرات پرتوتابی بر اندام‌ها

حساس‌ترین ارگان‌ها: گنادها، مغز استخوان و بافت لنفاوی و پوشش مجاری گوارشی هستند.

۱ - دستگاه خون‌ساز و لنفاوی.

ظرف چند ساعت اول پرتوتابی لنفوی و چروکیدگی غدد لنفاوی و طحال رخ می‌دهد.

در مغز استخوان نیز آپلازی رخ می‌دهد.

نکته مهم: نیمه عمر گرانولوسیت‌ها ۱ روز و پلاکت‌ها ۱۰ روز و گلبول قرمز ۱۲۰ روز است. بنابراین اولین اثرات پرتوتابی روی گرانولوسیت‌ها است.

پس از افزایش اولیه نوتروفیل‌ها، ظرف چند روز نوتروپنی رخ می‌دهد. در هفته دوم پس از پرتوتابی تعداد نوتروفیل‌ها به صفر می‌رسد. بهبودی گرانولوسیت‌ها ۲ تا ۳ ماه طول می‌کشد. ترومبوسیتوپنی در انتهای هفته اول بارز می‌شود و پس از چند ماه بهبود می‌یابد. آنمی پس از ۲ تا ۳ هفته ظاهر شده و برای ماه‌ها باقی می‌ماند.

نکته مهم: دوزهای بسیار بالای پرتوتابی باعث آپلازی مداوم و آنمی آپلاستیک می‌شود در حالی که دوزهای کم باعث آپلازی گذرا می‌گردد.

۲ - تماس محیطی و ایجاد سرطان

تماس با دوزهای ۱۰۰ میلی‌سیورت به بالا باعث افزایش بروز سرطان می‌شوند که شامل لوسمی‌ها و تومورهای مثل کانسر تیروئید و پستان و ریه می‌باشند.

نکته مهم: در افرادی که به جهت لنفوم هوچکین تحت رادیوتراپی قرار می‌گیرند، احتمال لوسمی میلوئید حاد و

جدول ۸-۸. اثرات پرتوتایی به تمام بدن

>50Sv	10-20Sv	2-10Sv	1-2Sv	0-1Sv	
مغز آتاکسی، اغما تشنج، استفراغ	روده باریک اسهال، تب، اختلالات الکترولیتی استفراغ	مغز استخوان لکوپنی، خون‌ریزی، ریزش مو، استفراغ	لنفوسیت‌ها لکوپنی متوسط	ندارد —	محل اصلی آسیب علائم و نشانه‌های اصلی
۱-۴ ساعت ٪۱۰۰	۵-۱۴ روز ٪۱۰۰	۴-۶ هفته متغیر (۸۰٪-۰)	۱ روز تا ۱ هفته ندارد	— —	زمان‌بندی کشندگی

سوءتغذیه حاد و شدید

سوءتغذیه شدید حاد (SAM) به صورت نسبت وزن به قد زیر ۳ انحراف معیار از استاندارد WHO تعریف می‌شود. در گذشته SAM سوءتغذیه پروتئین-انرژی (PEM) نامیده می‌شد. در این بیماری پروتئین و کالری دریافتی بدن کافی نیست. دو بیماری مهم این گروه شامل **ماراسموس** و **کواشیورکور** هستند.

پروتئین‌های بدن دو دسته هستند:

۱ - پروتئین‌های سوماتیک که در عضله اسکلتی هستند و در ماراسموس تحت تأثیر قرار می‌گیرند.

۲ - پروتئین‌های احشایی که به ویژه در کبد قرار دارند و در کواشیورکور بیشتر درگیر می‌شوند.

تشخیص SAM با روش معمول مقایسه وزن برای قد استاندارد است. روش دیگر اندازه‌گیری ذخایر چربی، توده ماهیچه‌ای و سطوح پروتئین‌های خاص است.

کاهش پروتئین سوماتیک باعث کاهش محیط قسمت میانی بازو می‌شود که برای ارزیابی ماراسموس بکار می‌رود.

البته اندازه‌گیری ضخامت چین‌های پوستی نیز بکار می‌رود. برای ارزیابی پروتئین‌های احشایی، پروتئین‌های سرم مثل آلبومین و ترانسفرین اندازه‌گیری می‌شوند.

نکته مهم: اخیراً نقش میکروبیوم دستگاه گوارش در پاتوژنز SAM مطرح شده است و در کودکان مبتلا به SAM فلور میکروبی روده با کودکان طبیعی تفاوت دارد.

ماراسموس

زمانی که کالری غذا کمبود شدید داشته باشد رخ می‌دهد. کودکان مبتلا توده عضلانی و پروتئین‌های سوماتیک را کاتابولیزه می‌کنند. علائم در کودکان:

۳ - ویتامین‌ها و مواد معدنی که به عنوان کوانزیم یا هورمون در مسیرهای متابولیک هستند و یا مانند کلسیم و فسفر به عنوان اجزاء ساختاری هستند.

سوءتغذیه اولیه: یکی از این اجزاء در رژیم غذایی وجود ندارد.

سوءتغذیه ثانویه یا وضعیتی: دریافت مواد مغذی کافی است ولی سوءجذب یا اختلال در ذخیره ماده مغذی و یا از دست رفتن ماده مغذی یا افزایش نیاز به آن وجود دارد.

سوءتغذیه ثانویه سه دلیل کلی دارد: (۱) بیماری‌های گوارشی، (۲) بیماری‌های تحلیل برنده مزمن، (۳) بیماری‌های حاد بحرانی.

علل شایع سوءتغذیه عبارتند از:

۱ - فقر

۲ - ناآگاهی مثلاً کمبود آهن در برخی شیرخواران که فقط غذای شیری مصنوعی مصرف می‌کنند رخ می‌دهد و یا مصرف برنج بدون سبوس باعث کمبود تیامین می‌شود و یا اینکه در نواحی دور از اقیانوس، آب و غذا فاقد ید است.

۳ - الکلیسم مزمن که این افراد دچار کمبود ویتامین‌های تیامین (B₁)، پیریدوکسین (B₆)، فولات و ویتامین A می‌شوند.

۴ - بیماری‌های حاد و مزمن که باعث افزایش نیاز متابولیک می‌شوند مثل سرطان‌ها و ایدز.

۵ - محدودیت غذایی تحمیل شده از خود فرد. شامل بی‌اشتهایی عصبی و پرخوری عصبی هستند که این افراد نگران تناسب اندام هستند و یا ترس غیرمعمول از بیماری قلبی عروقی دارند.

۶ - علل دیگر مثل بیماری گوارشی، سوءجذب، درمان دارویی و تغذیه کامل وریدی.

۱ - عقب‌ماندگی رشد و از دست دادن توده عضلانی

۲ - لاغری اندام‌ها و بزرگی سر نسبت به بدن

۳ - کم‌خونی و تظاهرات کمبود ویتامین‌ها

۴ - نقص ایمنی به خصوص ایمنی سلول T

۵ - افزایش عفونت‌ها

نکته مهم: در ماراسموس پروتئین احشایی تغییر کمی دارد و بنابراین آلبومین سرم طبیعی یا کمی کاهش دارد.

نکته مهم: در ماراسموس چربی زیرجلدی نیز متابولیزه می‌شود که علت آن کمبود تولید لپتین است که باعث تحریک محور هیپوتالاموس و تولید کورتیزول می‌شود و باعث لیپولیز می‌گردد.

کواشیور کور

زمانی رخ می‌دهد که محرومیت از پروتئین بیشتر از کمبود کالری باشد.

کواشیور کور شایع‌ترین شکل SAM است که در آفریقا بسیار شایع است.

کواشیور کور در موارد زیر شایع است:

۱ - کودکانی که از شیر زود گرفته می‌شوند

۲ - اسهال مزمن

۳ - افراد دچار سوءجذب پروتئین

۴ - افرادی که دچار از دست رفتن مزمن پروتئین هستند مثل انتروپاتی از دست دهنده پروتئین، سندرم نفروتیک و سوختگی وسیع

۵ - رژیم‌های غذایی تفنی و نامناسب

در کواشیور کور برخلاف ماراسموس پروتئین احشایی از دست می‌رود و باعث کمبود آلبومین و ادم منتشر می‌گردد، ولی چربی زیرجلدی و عضلات نسبتاً سالم هستند.

وزن کودکان مبتلا ۶۰ تا ۸۰ درصد میزان طبیعی است.

علائم بیماری در کودکان:

۱ - ضایعات پوستی به صورت هیپرپیگمانتاسیون و پوسته‌ریزی و هیپوپیگمانتاسیون متناوب که رنگ پوسته پوسته ایجاد می‌کند.

۲ - تغییرات مو به صورت نوارهای متناوب کمرنگ و تیره، موی ظریف و نازک و از دست رفتن اتصال محکم مو به پوست سر

۳ - وجود کبد چرب بزرگ به دلیل کاهش ساخت قسمت حامل پروتئین در لیپوپروتئین‌ها

۴ - ایجاد بی‌علاقگی و بی‌قراری و بی‌اشتهایی

۵ - کمبود ویتامین‌ها

۶ - نقایص ایمنی و استعداد ابتلا به عفونت‌های ثانویه

ریفیت‌شناسی SAM

شاه‌علامت‌های آناتومیک SAM عبارتند از:

۱ - نارسایی رشد

۲ - ادم محیطی در کواشیور کور

۳ - از دست رفتن چربی و آتروفی عضله که در ماراسموس واضح‌تر است.

۴ - کبد در کواشیور کور، بزرگ و چرب است ولی سیروز نادر است.

۵ - در کواشیور کور (به ندرت در ماراسموس) در روده کوچک اندکس میتوزی کریپت‌های غدد روده کاهش دارد که باعث آتروفی مخاط روده و از دست رفتن پرزها و پرزهای ریز می‌گردد. همچنین کمبود آنزیم‌های روده کوچک مثل دی‌ساکاریداز و عدم تحمل لاکتوز رخ می‌دهد.

۶ - مغز استخوان هیپوپلاستیک است که عمدتاً ناشی از کاهش پیش‌سازهای گلبول قرمز است. بنابراین کم‌خونی هیپوکروم و میکروسیتیک ناشی از کمبود آهن و یا کم‌خونی مختلط میکروسیتیک-ماکروسیتیک ناشی از کمبود فولات رخ می‌دهد.

۷ - مغز نوزادان به دنیا آمده از مادران مبتلا به سوءتغذیه و شیرخواران دچار SAM در ۱ تا ۲ سالگی، دچار آتروفی مغزی، تعداد کاهش یافته نورون‌ها و میلینیزه شدن مختل ماده سفید می‌شود.

۸ - آتروفی تیموسی و لنفوئیدی که در کواشیور کور واضح‌تر است.

۹ - تغییرات آناتومیک ناشی از عفونت‌ها مثل کرم‌ها و انگل‌ها

۱۰ - کمبود مواد مغذی مثل ویتامین‌ها و ید

سوءتغذیه ثانویه

عمدتاً در افراد مسن و دچار بیماری مزمن و بستری و ناتوان رخ می‌دهد.

سوءتغذیه شدید کاشکسی نام دارد که در سرطان پیشرفته رخ می‌دهد. علت آن ترشح سایتوکاین‌هایی مثل TNF از تومور است.

۳ - کمبود منفرد یک ویتامین نادر است و معمولاً چند نوع ویتامین کمبود می‌یابند.

ویتامین A

مهم‌ترین عملکرد ویتامین A حفظ بینایی طبیعی و تنظیم رشد و تمایز سلولی و تنظیم متابولیسم چربی است. ویتامین A محلول در چربی است و جذب آن به صفرا و آنزیم‌های پانکراس و آنتی‌اکسیدان‌ها و جذب روده‌ای بستگی دارد.

ویتامین A چند شکل دارد: رتینول - رتینال - اسید رتینوئیک.

ویتامین A در مواد غذایی حیوانی مثل جگر، ماهی، تخم‌مرغ، شیر و کره و سبزیجات برگ‌دار مثل هویج و کدو و اسفناج وجود دارد. این سبزیجات دارای کاروتنوئیدها هستند که پیش‌ساز ویتامین A هستند و مهم‌ترین آنها بتاکاروتن است.

نکته مهم: مقادیر مجاز ویتامین A به صورت واحد معادل رتینول بیان می‌شوند.

- رتینول شکل انتقالی و استر رتینول شکل ذخیره‌ای ویتامین A است.

- رتینوئید یک اصطلاح کلی برای مواد طبیعی و صناعی مشابه با ویتامین A است.

رتینول و بتاکاروتن از دیواره روده جذب می‌شوند و در شیلومیکرون‌ها حمل شده و در کبد توسط گیرنده آپولیوپروتئین E برداشته می‌شوند و به صورت استر رتینول ذخیره می‌شوند. این استرها می‌توانند از کبد آزاد شوند. رتینول به پروتئین اختصاصی متصل شونده به رتینول (RBP) متصل می‌شود، و وارد خون می‌شود. برداشت رتینول و RBP در بافت محیطی به گیرنده RBP سطح سلول وابسته است. رتینول در سلول هدف آزاد شده و RBP به خون برمی‌گردد.

رتینول در بافت‌های محیطی به استر رتینیل تبدیل شده و ذخیره می‌شود و یا به اسید رتینوئیک تبدیل می‌شود.

نکته مهم: ۹۰٪ ذخیره ویتامین A در کبد و در اطراف سلول‌های ستاره‌ای اطراف سینوزوئیدی (ایتو) است. این ذخیره معمولاً برای ۶ ماه کافی است.

عملکرد ویتامین A

۱ - حفظ بینایی در نور کم
در فرآیند بینایی چهار رنگدانه حاوی ویتامین A نقش دارند: یک رودوپسین و سه یودوپسین.

بی‌اشتهایی عصبی و پرخوری عصبی (بولیمیا)

بی‌اشتهایی عصبی گرسنگی خود القا شده است که باعث کاهش وزن می‌شود. اما در بولیمیا بیمار افراط در غذاخوردن دارد ولی عمداً در خود استفراغ ایجاد می‌کند.

نکته مهم: بولیمیا از بی‌اشتهایی شایع‌تر است و پیش‌آگهی بهتری دارد. ۱ تا ۲ درصد زنان و ۱ درصد مردان به این بیماری مبتلا هستند. متوسط سن شروع بیماری ۲۰ سالگی است. یافته‌های بی‌اشتهایی عصبی عبارتند از:

- ۱ - اثرات اندوکراین مثل آمونوره در اثر کاهش ترشح هورمون GnRH و در نتیجه کاهش LH و FSH
- ۲ - کاهش تولید هورمون تیروئید که باعث عدم تحمل سرما، برادیکاردی، یبوست و تغییرات پوست و مو می‌شود.
- ۳ - دهیدراتاسیون و اختلالات الکترولیتی
- ۴ - افزایش موی بدن ولی موها نازک و لانوگو هستند
- ۵ - کاهش تراکم استخوان در اثر سطح پایین استروژن
- ۶ - کم‌خونی و لنفوپنی و کاهش آلبومین خون و هیپوکالمی
- ۷ - افزایش استعداد به آریتمی قلبی و مرگ ناگهانی ناشی از هیپوکالمی

یافته‌های بولیمیا عبارتند از:

- ۱ - آمونوره و بی‌نظمی قاعدگی در کمتر از ۵۰ درصد بیماران که به دلیل طبیعی بودن نسبی وزن بیمار و سطح گنادوتروپین‌هاست.
- ۲ - استفراغ مداوم و استفاده مداوم از مسهل‌ها و دیورتیک‌ها
- ۳ - عدم تعادل الکترولیت‌ها (هیپوکالمی) و استعداد ابتلا به آریتمی قلبی
- ۴ - آپیراسیون ریوی محتویات معده
- ۵ - پارگی مری و معده

کمبود ویتامین‌ها

نکات اصلی عبارتند از:

- ۱ - سیزده ویتامین برای سلامت ضروری هستند که ۴ تا (A, K, D و E) محلول در چربی و بقیه محلول در آب هستند. **نکته:** در سوءجذب چربی کمبود ویتامین‌های محلول در چربی رخ می‌دهد.
- ۲ - برخی ویتامین‌ها می‌توانند درونزاد ساخته شوند مثل ویتامین D (از استروئیدها)، ویتامین K و بیوتین از فلور روده و نیاسین از تریپتوفان.

نکته: رودوپسین در سلول استوانه‌ای بوده و حساس‌ترین رنگدانه به نور است و در نور کم اهمیت دارد.

نکته: یدوپسین‌ها در سلول‌های مخروطی هستند و به رنگ‌های اختصاصی پاسخ می‌دهند.

مراحل ساخت رودوپسین از رتینول عبارتند از:

اکسیداسیون رتینول به رتینال تمام ترانس- ایزومریزاسیون آن به ۱۱ رتینال سیس- تعامل با اپسین- تشکیل رودوپسین. فوتون نوری باعث تبدیل ۱۱ رتینال سیس به ترانس و ایجاد سیگنال بینایی می‌گردد که از طریق نورون‌های شبکیه به مغز می‌رسد.

سپس در تاریکی قسمتی از رتینال ترانس دوباره به ۱۱ سیس رتینال تبدیل می‌شود ولی قسمت عمده آن دوباره احیا شده و به رتینول تبدیل می‌شود.

۲- فعال کردن تمایز سلول‌های اپی تلیال:

ویتامین A نقش مهم در تمایز اپی تلیوم استوانه‌ای مترشحه موکوس دارد. این اثر از طریق فعال شدن گیرنده‌های اسید رتینوئیک (RAR) و گیرنده رتینوئیک X (RXR) صورت می‌گیرد. این گیرنده‌ها در تمایز و رشد سلول و کنترل چرخه سلولی نقش دارند.

نکته مهم: بیشترین تمایل به گیرنده‌های RAR در اسید رتینوئیک تمام ترانس وجود دارد.

۳- اثرات متابولیک رتینوئیدها:

RXR که توسط اسید رتینوئیک ۹ سیس فعال می‌شود، با گیرنده‌های هسته‌ای فعال شده توسط پرولیفرا تور در پراکسی زوم (PPAR) و گیرنده ویتامین D متصل شوند. PPARها تنظیم کننده کلیدی اکسیداسیون اسید چرب در چربی و عضلات و ساخت چربی و متابولیسم لیپوپروتئین هستند.

۴- تقویت ایمنی در برابر عفونت‌ها.

ویتامین A توانایی تحریک سیستم ایمنی را دارد.

عفونت‌ها فراهمی‌زیستی ویتامین A را با القای پاسخ فاز حاد که باعث مهار ساخت RBP در کبد می‌شود کاهش می‌دهند. این کاهش RBP در کبد باعث افت سطح رتینول در گردش و کاهش سطح ویتامین A می‌شود. بنابراین مصرف مکمل ویتامین A در کودکان مبتلا به سرخک و افراد دچار سوءتغذیه مرگ و میر را کاهش می‌دهد و عوارض اسهال را کاهش می‌دهد. ویتامین A همچنین باعث حفظ و بازسازی اپی تلیوم روده می‌گردد.

۵- نقش حفاظت کننده در برابر نور و نقش

آنتی اکسیداسیون

۶- درمان اختلالات پوستی مثل آکنه و پسوریازیس و

درمان لوسمی پرومیلوسیتی حاد

علل کمبود ویتامین A عبارتند از:

۱- سوءتغذیه یا سوءجذب چربی

۲- عفونت‌ها

۳- سندرم‌های سوءجذب مثل سیلیاک، کرون و کولیت

۴- جراحی جهت کاهش وزن بدن و استفاده از روغن‌های

معذنی به عنوان ملین

اثرات کمبود ویتامین A

۱- از اولین تظاهرات کمبود آن اختلال بینایی به خصوص در نور کم (شب‌کورگی) است.

۲- تغییرات اپی تلیوم به صورت متاپلازی و کراتینیزاسیون مثل متاپلازی سنگفرشی و کراتینیزاسیون در اپی تلیوم اشکی که خشکی چشم (گزروفتمالی) و خشکی ملتحمه ایجاد می‌کند.

همچنین تجمع بقایای کراتینی در پلاک‌های کدر قرنیه (لکه بیتوت) و سپس خوردگی و نرم‌شدگی و تخریب قرنیه (کراتومالاسی) و نهایتاً کوری کامل رخ می‌دهد.

نکته مهم: کمبود ویتامین A باعث متاپلازی اپی تلیوم استوانه‌ای به اپی تلیوم سنگفرشی کراتین دار تبدیل می‌شود.

۳- متاپلازی سنگفرشی در اپی تلیوم مجاری هوایی فوقانی و ادراری که باعث استعداد ابتلا به عفونت‌های ریوی و سنگ کلیه و مثانه می‌شود. همچنین هیپرپلازی و کراتینیزه شدن اپی درم باعث درماتوز فولیکولی و پاپولی می‌شود.

۴- نقص ایمنی که باعث عفونت سرخک و پنومونی و اسهال می‌شود.

مسمومیت با ویتامین A

علائم مسمومیت حاد: سردرد و سرگیجه و استفراغ و استوپور و تاری دید است. علائم مسمومیت مزمن به صورت کاهش وزن و بی‌اشتهایی و تهوع و استفراغ و درد استخوانی است.

نکته: اسید رتینوئیک استوکلاست‌ها را تحریک می‌کند و باعث جذب استخوان می‌گردد و در نتیجه خطر شکستگی افزایش می‌یابد.

ویتامین D

عملکرد عمده ویتامین D حفظ سطح کلسیم و فسفر پلاسما

از طریق افزایش لیگاند RANK روی استئوبلاست‌ها و تحریک گیرنده RANK روی استئوکلاست‌ها است. فعال شدن RANK باعث افزایشی فعالیت استئوکلاستی و جذب استخوان می‌گردد.

۴ - افزایش معدنی شدن استخوان.

زیرا ویتامین D استئوبلاست‌ها را وادار به تولید استئوکالسین (پروتئین متصل شونده به کلسیم) می‌کند که باعث رسوب کلسیم در استخوان می‌شود.

کمبود ویتامین D

راشی تیسیم در کودکان در حال رشد و استئومالاسی در بالغین ایجاد می‌کند.

علل کمبود ویتامین D عبارتند از:

۱ - رژیم غذایی ناقص

۲ - تماس کم با نور خورشید در زنان دارای پوشش زیاد یا مناطق نیمکره شمالی و یا مادران دارای حاملگی متعدد

۳ - اختلالات سوءجذب

۴ - بیماری‌های کلیوی که باعث کاهش ساخت ۲۵ و ۱ دی‌هیدروکسی ویتامین D می‌شوند.

کمبود ویتامین D باعث هیپوکالسمی شده و ترشح PTH را تحریک می‌کند که باعث موارد زیر می‌شود:

۱ - α_1 هیدروکسیلاز کلیوی را فعال می‌کند که ویتامین D را افزایش می‌دهد.

۲ - کلسیم را از استخوان حرکت می‌دهد.

۳ - دفع کلیوی کلسیم را کاهش می‌دهد.

۴ - دفع کلیوی فسفات را افزایش می‌دهد.

بنابراین سطح کلسیم به حالت طبیعی برمی‌گردد، اما هیپوفسفاتیسمی ادامه می‌یابد و معدنی شدن استخوان مختل می‌گردد.

نکته مهم: استخوان‌های مسطح اسکلتی از طریق استخوانسازی درون غشایی تکامل می‌یابند. بنابراین در آنها سلول‌های مزانشیمی مستقیماً به استئوبلاست تبدیل و ماتریکس استئوئیدی کلانژن‌دار را رسوب می‌دهند.

ولی استخوان‌های بلند توبولر استخوان‌سازی داخل غضروفی دارند که غضروف در حال رشد صفحه اپی‌فیزی، معدنی شده و جذب می‌گردد و توسط ماتریکس استئوئید جایگزین می‌گردد که خود استئوئید دچار معدنی شدن می‌گردد تا استخوان را بسازد.

است. بنابراین کمبود ویتامین D باعث ریکتز و استئومالاسی و تنانی هیپوکالسمیک می‌شود.

منبع عمده ویتامین D ساخت آن در پوست از ۷ دئیدروکالسترول توسط نور خورشید یا نور UV مصنوعی است. تابش نور به این ماده باعث ایجاد کوله کلسیفرول (D_3) می‌شود. ۹۰٪ ویتامین D از طریق دئیدروکالسترول پوست تأمین می‌شود و مابقی آن از منابع غذایی مثل ماهی و گیاهان و غلات است. **نکته:** در منابع گیاهی ویتامین D به صورت ارگوسترول است که در بدن به ویتامین D تبدیل می‌شود.

مراحل متابولیسم ویتامین D عبارتند از:

۱ - جذب از روده یا سنتز آن در پوست

۲ - اتصال به α_1 گلوبولین پلاسمایی (پروتئین اتصال به ویتامین D) و انتقال آن به کبد

۳ - تبدیل به ۲۵ هیدروکسی ویتامین D توسط آنزیم ۲۵ هیدروکسیلاز در کبد

۴ - توسط آنزیم α_1 هیدروکسیلاز در کلیه به ۲۵ و ۱ دی‌هیدروکسی ویتامین D تبدیل می‌شود.

نکته بسیار مهم: فعال‌ترین فرم ویتامین D، ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D است.

تولید ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D در کلیه‌ها با سه مکانیسم تنظیم می‌شود:

۱ - هیپوکالسمی باعث تحریک ترشح هورمون پاراتیروئید و تقویت α_1 هیدروکسیلاز کلیه و تبدیل ۲۵ هیدروکسی به ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D می‌شود.

۲ - هیپوفسفاتیسمی به طور مستقیم باعث فعال شدن α_1 هیدروکسیلاز در کلیه می‌شود.

۳ - سطوح افزایش یافته ۲۵ و ۱ دی‌هیدروکسی ویتامین D، باعث کاهش فعالیت α_1 هیدروکسیلاز می‌گردد و بنابراین فیدبک معکوس دارد.

عملکرد ویتامین D

ویتامین D گیرنده هسته‌ای دارد و به DNA متصل و باعث القاء رونویسی ژن‌های هدف می‌شود. گیرنده‌های ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D در اکثر سلول‌های هسته‌دار بدن وجود دارند و باعث اعمال فراوانی می‌شوند.

۱ - تحریک جذب روده‌ای کلسیم در انتروسیت‌های روده

۲ - تحریک بازجذب کلسیم در توبول دیستال کلیه

۳ - همکاری با PTH برای تنظیم کلسیم خون که این کار

رِفَت‌شناسی کمبود ویتامین D

اختلال اصلی در راشی‌تسم و استئومالاسی افزایش بیش از حد ماتریکس غیرمعدنی استخوان است. توالی تغییرات راشی‌تسم:

- ۱ - رشد بیش از حد غضروف اپی‌فیزی در اثر کلسیفیکاسیون ناکافی و نارسایی سلول‌های غضروفی
- ۲ - باقی‌ماندن توده‌های بدشکل و نامنظم غضروفی
- ۳ - رسوب ماتریکس استئوئید روی بقایای غضروفی
- ۴ - از هم گسیختگی در جایگزینی منظم غضروفی و بزرگ‌شدن و گسترش محل اتصال استخوان به غضروف
- ۵ - رشد بیش از حد و غیرطبیعی مویرگ‌ها و فیبروبلاست‌ها

۶ - بدشکل شدن استخوان‌بندی

تغییرات ایجاد شده ظاهری بستگی به مدت و شدت فرآیند کمبود دارد:

تغییرات اسکلتی در شیرخواری که هنوز راه نمی‌رود عبارتند از:

- ۱ - استخوان‌های پشت سر نرم و مسطح می‌شوند و استخوان پاریتال خم می‌شود که کرانیوتابس نام دارد.
- ۲ - برجستگی در پیشانی و ظاهر چهارگوش سر
- ۳ - بدشکل شدن قفسه سینه در اثر رشد بیش از حد غضروف که باعث تسبیح راشی‌تسم می‌شود.
- ۴ - برآمده‌شدن استرنوم که دفورمیتی سینه کبوتری نام دارد.

۵ - کشش لبه دیافراگم به داخل که باعث ایجاد ناودان هاریسون می‌شود.

۶ - بدشکلی لگن

نکته مهم: در کودکی که راه می‌رود کمبود ویتامین D باعث بدشکلی تبیبا و لگن و مهره‌ها شده و لوردوز کمری و پاهای کمانی شکل ایجاد می‌کند.

در بالغین کمبود ویتامین D باعث استئومالاسی می‌شود که ناشی از معدنی‌شدن ناکافی استئوئید است. بنابراین استخوان ضعیف و مستعد شکستگی است.

نکته بسیار مهم: شکستگی در بالغین عمدتاً در مهره‌ها و گردن استخوان فمور رخ می‌دهد.

نکته مهم: استئوئید غیرمعدنی در بررسی میکروسکوپی به صورت لایه ضخیم ماتریکس صورتی رنگ دیده می‌شود که در اطراف ترابکول‌های طبیعی معدنی شده‌آبی‌رنگ دیده می‌شود.

اثرات غیراسکلتی ویتامین D

- ۱ - ویتامین D در ماکروفاژها و کراتینوسیت‌ها و بافت پستان و پروستات و کولون نیز تولید می‌شود.
- ۲ - ویتامین D اثرات تقویت ایمنی دارد. در بیماران مبتلا به سل مکمل ویتامین D باعث افزایش تعداد لنفوسیت‌ها و تقویت پاکسازی مایکوباکتریوم‌ها می‌شود.
- ۳ - سطح کم ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D (کمتر از ۲۰ ng/mL) باعث افزایش استعداد ابتلا به سرطان کولون و پروستات و پستان می‌شود.

سمیت ویتامین D

در اطفال می‌تواند باعث کلسیفیکاسیون متاستاتیک شود (خصوصاً در کلیه‌ها). در بالغین سمیت ویتامین D باعث درد استخوان و هیپرکلسمی می‌شود.

ویتامین C

کمبود آن باعث اسکوروی می‌شود که با بیماری استخوانی در کودکان در حال رشد و خونریزی و اختلال در بهبودی زخم‌ها در بالغین و کودکان همراه است.

ویتامین C (اسید آسکوربیک) در بدن ساخته نمی‌شود ولی در شیر و فراورده‌های حیوانی مثل جگر و ماهی و همچنین میوه‌ها و سبزی‌ها مقدار آن زیاد است.

عملکرد ویتامین C

۱ - باعث تسریع واکنش‌های هیدروکسیلاسیون و آمیداسیون می‌شود.

۲ - باعث فعال کردن پرولیل و لیزیل هیدروکسیلازها از پیش‌سازهای غیرفعال آنها می‌شود که هیدروکسیلاسیون پروکلاژن را ممکن می‌کند.

اگر این واکنش مختل شود، کلاژن فاقد استحکام کششی می‌گردد.

۳ - تسریع ساخت پلی‌پپتیدهای کلاژن

۴ - خواص آنتی‌اکسیدانی و توانایی در پاکسازی رادیکال‌های آزاد

نکته مهم: بیشترین ماده‌ای که تحت تأثیر کمبود ویتامین C قرار می‌گیرد کلاژن است، زیرا بیشترین محتوای هیدروکسی پرولین را دارد. این امر عامل استعداد به خونریزی در اسکوروی است.

جدول ۹-۸. ویتامین‌ها، عملکردهای اصلی و سندرم‌های کمبود آنها

ویتامین	عملکرد	سندرم‌های کمبود
محلول در چربی		
ویتامین A	جزئی از رنگدانه بینایی	شب‌کوری، خشکی چشم، کوری
	حفظ اپی‌تلیوم تخصصی شده	متابلازی سنگفرشی
ویتامین D	حفظ مقاومت در برابر عفونت	حساسیت به عفونت، مخصوصاً سرخک
	تسهیل جذب روده‌ای کلسیم و فسفر و معدنی‌شدن استخوان	راشی‌تیسیم در کودکان
ویتامین E	آنتی‌اکسیدان اصلی، پاکسازی رادیکال‌های آزاد	استئومالاسی در بالغین
ویتامین K	کوفاکتور کربوکسیلاسیون کبدی مواد پیش‌انعقادی، فاکتور II (پروترومبین)، VII، IX، X، پروتئین C و S	دژنراسیون نخاعی - مخچه‌ای
		بیماری‌های خونریزی‌دهنده
محلول در آب		
ویتامین B1 (تیامین)	به عنوان پیروفسفات، کوآنزیم واکنش‌های دکربوکسیلاسیون	بری‌بری خشک و مرطوب، سندرم ورنیکه، سندرم کورساکوف است.
ویتامین B2 (ریبوفلاوین)	به کوآنزیم فلاوین مونونوکلوئید و فلاوین آدنین دی‌نوکلوئید تبدیل می‌شود، کوفاکتور برای بسیاری از آنزیم‌ها در متابولیسم واسطه‌ای	شیلوز، استوماتیت، گلویت، درماتیت،
نیاسین	جزئی از نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلوئید (NAD) و (NAD ⁺) فسفات، دخیل در واکنش‌های اکسیداسیون - احیای (redox) مختلف	تبدیل می‌شود، کوفاکتور برای بسیاری از آنزیم‌ها در متابولیسم واسطه‌ای
ویتامین B6	مشقاتش به عنوان کوآنزیم در بسیاری از واکنش‌های واسطه‌ای دخالت دارند.	پلاگر - سه D: دمانس، درماتیت، اسهال
ویتامین B12	جهت متابولیسم طبیعی فولات و سنتز DNA مورد نیاز است. تداوم میلی‌نیزه‌شدن راه‌های طناب نخاعی	شیلوز، گلویت، درماتیت، نوروپاتی محیطی
ویتامین C	در بسیاری از واکنش‌های اکسیداسیون و احیا و نیز در هیدروکسیلاسیون کلاژن، دخالت دارد.	بیماری سیستمیک ترکیبی (آنمی مگالوبلاستیک و دژنراسیون راه‌های خلفی جانبی طناب نخاعی)
فولات*	جهت انتقال و استفاده از واحدهای یک کربنی در سنتز DNA ضروری است.	اسکوروی
اسید پانتوتیک	جزئی از کوآنزیم A	آنمی مگالوبلاستیک، نقایص لوله عصبی
بیوتین	کوفاکتور در واکنش‌های کربوکسیلاسیون	هیچ سندرم غیر آزمایشگاهی شناسایی نشده است. سندرم بالینی کاملاً مشخصی وجود ندارد.

کمبود ویتامین C

عواقب کمبود ویتامین C عبارتند از:

- اختلال در ساخت کلاژن
- خونریزی لثه و پوستی
- اشکال در استحکام مفاصل

در افراد سالخورده یا الکلی‌های مزمن یا افراد دچار سوءتغذیه و بیماران تحت دیالیز صفاقی و همودیالیز و همچنین افراد دارای رژیم غذایی خاص دیده می‌شود.

جدول ۱۰-۸. عناصر کیمیاپ انتخاب شده و سندرم‌های کمبود

عناصر	عملکرد	اساس کمبود	نماهای بالینی
روی	جزء آنزیم‌ها، عمدتاً اکسیدازها	تأمین ناکافی در رژیم‌های غذایی صنعتی	راش دور چشم‌ها، دهان، بینی و مقعد که به آن آکرودرماتیت اتروپاتیک می‌گویند
		تداخل در جذب آن توسط سایر عناصر غذایی	بی‌اشتهایی و اسهال
		خطای مادرزادی متابولیسم	کندی رشد در کودکان
			عملکرد ذهنی ضعیف
			اختلال در بهبود زخم و سیستم ایمنی
			اختلال دید شبانه
			ناباروری
آهن	جزء ضروری هموگلوبین و تعدادی از متالوآنزیم‌های حاوی آهن	رژیم غذایی ناکافی	کم‌خونی هیپوکرومیک میکروسیتیک
		از دست‌رفتن مزمن خون	
ید	جزء هورمون تیروئید	تأمین ناکافی در غذا و آب	گواتر و هیپوتیروئیدیسم
مس	جزء سیتوکروم اکسیداز C، دوپامین	تأمین ناکافی در رژیم صنعتی	ضعف عضلانی
	β -هیدروکسیلاز، تیروزیناز، و لیزیل اکسیداز (دخیل در اتصال متقاطع کلاژن)	تداخل در جذب	اختلالات عصبی
فلوراید	جایگزین کلسیم طی معدنی‌شدن مجدد دندان می‌شود، ایجاد فلورواپاتیت که مقاومت بیشتری به اسیدها دارد.	دریافت ناکافی در خاک و آب	پوسیدگی‌های دندان
		مصرف مکمل ناکافی	
سلنیم	جزء GSH پراکسیداز	میزان ناکافی در خاک و آب	میوپاتی، کاردیومیوپاتی (بیماری کشان)
	آنتی‌اکسیدان همراه با ویتامین E		

۴- اختلال در سنتز استئوئید استخوان

۵- اختلال در ترمیم زخم‌ها

۲- BMI بین ۳۰-۲۵ اضافه وزن و بالای ۳۰ چاقی است.

نکته مهم: BMI بالای ۳۰ تهدیدکننده سلامت است.

انواع چاقی

- ۱- مرکزی یا احشایی که چربی عمدتاً در تنه و حفره شکم است (مزانتر و احشا)
- ۲- چاقی محیطی که در بافت‌های زیرجلدی چربی رسوب می‌کند.

نکته: چاقی مرکزی بیش از چاقی محیطی با بیماری‌ها همراهی دارد.

علل چاقی:

چاقی اختلال در تعادل انرژی است. یعنی اختلال در تعادل دریافت و مصرف انرژی

علل چاقی علل ژنتیکی، هورمونی، روانی هستند.

سه مکانیسم کنترل تعادل انرژی عبارتند از:

سمیت ویتامین C

مقادیر بیش از حد آن معمولاً در ادرار دفع می‌شود اما گاهی باعث دفع اسید اوریک در ادرار و اضافه بار آهن در بدن می‌گردد.

چاقی

افزایش وزن بدن با دیابت نوع ۲، دیس‌لیپیدی، بیماری قلبی عروقی، هیپرتانسیون و سرطان ارتباط دارد.

تعریف چاقی: افزایش وزن بدن در اثر تجمع بافت چربی برای این کار از شاخص BMI استفاده می‌شود:

$$\text{BMI} = \frac{\text{وزن برحسب kg}}{(\text{قد برحسب متر})^2}$$

نکته مهم:

۱- BMI طبیعی بین ۲۵-۱۸/۵ است.

آدیپونکتین

در بافت چربی تولید شده و باعث می‌شود که اکسیداسیون اسیدهای چرب افزایش یابد و اسیدهای چرب را به سمت عضله می‌برد. همچنین ورود اسیدهای چرب به کبد و تولید تری‌گلیسرید کبد را کاهش می‌دهد. تولید گلوکز در کبد را نیز کاهش داده و باعث حفاظت در برابر سندرم متابولیک می‌شود. علاوه بر اثرات فوق دارای اثرات ضد التهاب و ضد دیابت، ضد آتروژنیک، ضد تکثیر سلولی و حفاظت کننده قلبی می‌باشد. **نکته مهم:** سطوح سرمی آدیپونکتین در افراد چاق کمتر از افراد لاغر است.

سایر واسطه‌های بافت چربی

بافت چربی ساینوکاین‌ها، کموکاین‌ها و هورمون‌های استروئیدی را نیز تولید می‌کند. تعداد سلول‌های چربی در بدن نسبتاً ثابت است.

هورمون‌های دستگاه گوارش

این هورمون‌ها آغاز و پایان عملکرد غذا خوردن ارادی را کنترل می‌کنند. سردسته آنها گرلین و پپتید YY (PYY) هستند.

گرلین

در معده و هسته قوسی هیپوتالاموسی تولید می‌شود و باعث افزایش دریافت غذا و تحریک نورون‌های NPY/AgRP در هیپوتالاموس می‌شود.

سطح گرلین قبل از غذا خوردن افزایش می‌یابد و ۱ تا ۲ ساعت پس از غذا خوردن کاهش می‌یابد.

نکته مهم: سطوح گرلین در افراد چاق کمتر از افراد طبیعی است.

PYY (پپتید YY)

از سلول‌های اندوکراین واقع در ایلئوم و کولون در پاسخ به مصرف غذا ترشح می‌شود.

- PYY اشتها را کاهش و احساس سیری را تقویت می‌کند.

- PYY باعث تحریک نورون‌های POMC/CART در

هیپوتالاموس می‌شود.

- PYY میزان تخلیه معده و تحرک روده‌ای را کاهش

می‌دهد (ترمز روده‌ای).

نکته مهم: سطح PYY در چاقی کاهش می‌یابد.

نکته مهم: نوع میکروبیوم دستگاه گوارش نیز با چاقی ارتباط دارد.

۱ - سیستم آوران یا محیطی که اجزاء آن لپتین و آدیپونکتین تولید شده به وسیله سلول‌های چربی، انسولین از پانکراس، و گرلین از معده و پپتید Y از ایلئوم و کولون هستند. **نکته:** گرلین باعث افزایش اشتها می‌شود. پپتید YY باعث سیگنال سیری می‌گردد.

۲ - هسته قوسی در هیپوتالاموس، سیگنال‌های آوران را پردازش کرده و سیگنال‌های جدیدی تولید می‌کنند که توسط نورون‌های مولد پروپوملانوکورتین (POMC) و مولد رونوشت تنظیم شده با کوکائین (CART) و نورون‌های تولید کننده نوروپپتید Y و AgRP (پپتید مرتبط با آگونی) منتقل می‌شوند. ۳ - سیستم وابران. نورون‌های CART/POMC باعث تولید مولکول α -MSH (محركه ملانوسیتی) شده که از طریق گیرنده ملانوکورتین MC4R عمل می‌کند و باعث افزایش مصرف انرژی و کاهش وزن می‌شوند (اثر کاهش اشتها). برعکس نورون‌های NPY/AgRP باعث افزایش دریافت غذا و اشتها و افزایش وزن می‌شوند.

نکته: چاقی توسط نقطه تنظیم درونی به نام لیپواستات تنظیم می‌شود.

لپتین

توسط سلول‌های چربی ترشح می‌شود و ترشح آن به وسیله ذخایر چربی بدن تنظیم می‌گردد.

۱ - اگر چربی بدن زیاد باشد لپتین تولید کرده که به هیپوتالاموس می‌رود و نورون‌های CART/POMC را تحریک و نورون‌های NPY/AgRP را مهار می‌کند و باعث کاهش دریافت غذا می‌شوند. اگر چربی بدن کم باشد عکس مسیر فوق رخ می‌دهد.

۲ - لپتین مصرف انرژی را با افزایش فعالیت فیزیکی و تولید گرما افزایش می‌دهد.

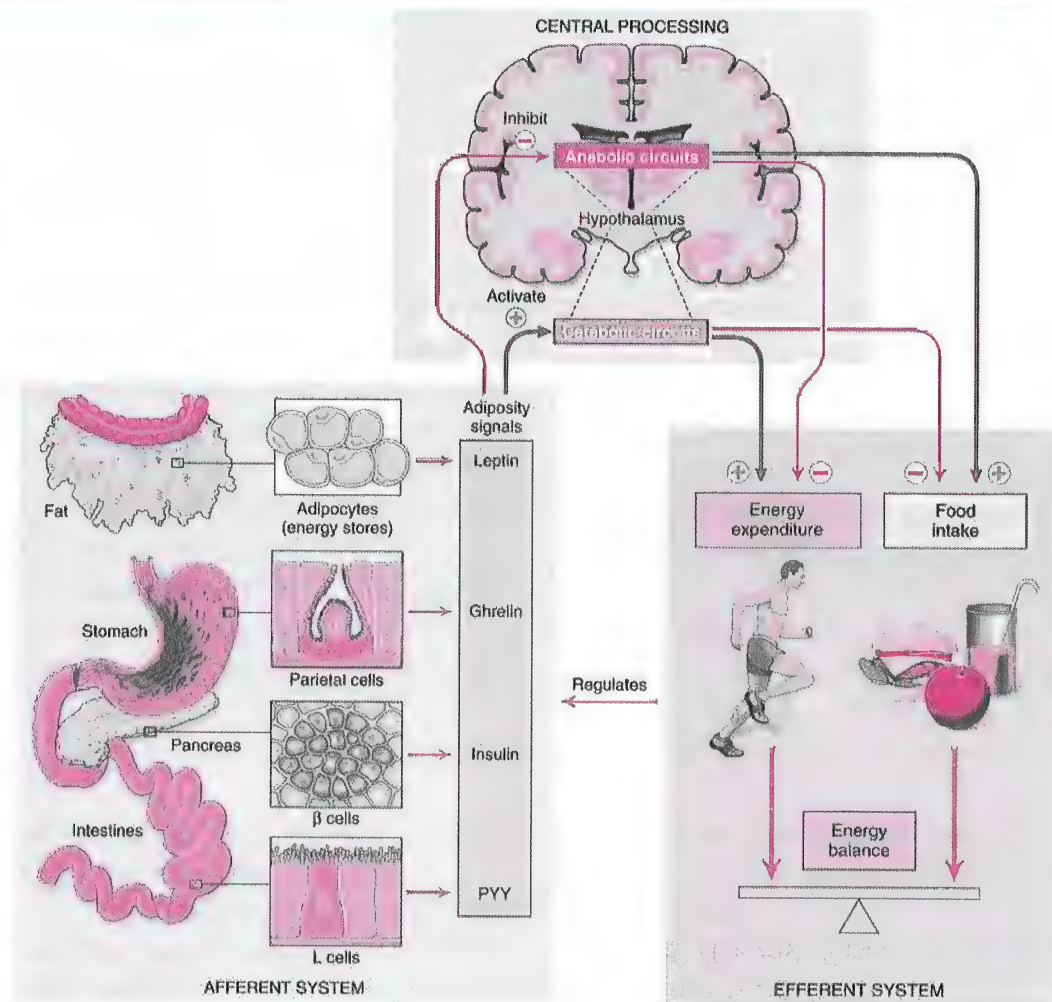
نکته مهم: جهش حذف عملکرد در لپتین باعث چاقی می‌شود ولی این جهش‌ها ندارند.

جهش در ژن گیرنده ملانوکورتین ۴ (MC4R) شایع‌تر از جهش در لپتین است و در ۴ تا ۵٪ افراد چاق دیده می‌شود.

نکته مهم: انسولین نیز پاسخ‌های بی‌اشتهایی را تحریک می‌کند.

نکته بسیار مهم: لپتین مهم‌ترین فاکتور تنظیم چاقی است.

اثر خالص لپتین کاهش دریافت غذا و افزایش مصرف انرژی است.



شکل ۲-۸. چرخه تنظیم تعادل انرژی. در صورت ذخیره انرژی کافی در بافت چربی و تغذیه خوب فرد، سیگنال‌های آوران ایجاد چاقی (انسولین، لپتین، گرلین، پپتید YY) به واحدهای پردازش عصبی مرکزی در هیپوتالاموس فرستاده می‌شود. در اینجا، سیگنال‌های چاقی، چرخه آنابولیک را مهار کرده و چرخه کاتابولیک را فعال می‌کنند. سپس بازوهای اجرایی این چرخه مرکزی با مهار دریافت غذا و پیشبرد مصرف انرژی، تعادل انرژی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. این امر، به نوبه خود، ذخایر انرژی را کاهش داده و سیگنال‌های پیش‌ساز چاقی از بین می‌روند.

نتایج بالینی چاقی

- ۱ - سندرم متابولیک که با اختلالات گلوکز و چربی و فشارخون بالا و وضعیت پیش‌التهابی همراه است که این حالت ناشی از پاسخ اینفلامازوم به اسیدهای چرب آزاد و تحریک ترشح IL-1 است که باعث مقاومت به انسولین می‌شود.
- ۲ - مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی که باعث دیابت نوع ۲ می‌شوند. انسولین زیاد باعث احتباس سدیم و افزایش حجم خون و تولید نوری نفرین و تکثیر عضلات صاف می‌شود که باعث افزایش فشارخون می‌شوند.
- ۳ - چاقی که باعث هیپرتری‌گلیسریدمی و کاهش HDL می‌شود و خطر بیماری عروق کرونر افزایش می‌یابد.
- ۴ - کبد چرب غیرالکلی
- ۵ - سنگ کیسه صفرا که ناشی از افزایش کلسترول و افزایش بازگردش کلسترول و افزایش دفع صفراوی کلسترول است.

- ۱ - سندرم متابولیک که با اختلالات گلوکز و چربی و فشارخون بالا و وضعیت پیش‌التهابی همراه است که این حالت ناشی از پاسخ اینفلامازوم به اسیدهای چرب آزاد و تحریک ترشح IL-1 است که باعث مقاومت به انسولین می‌شود.
- ۲ - مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی که باعث دیابت نوع ۲ می‌شوند. انسولین زیاد باعث احتباس سدیم و افزایش حجم

روغن‌های گیاهی مثل روغن ذرت و آفتابگردان و روغن ماهی منابع اسیدهای چرب اشباع نشده چندانگانه هستند. اسید چرب روغن ماهی، امگا ۳ است که پیوندهای دوگانه بیشتری نسبت به امگا ۶ در روغن نباتی دارد. بنابراین روغن ماهی باعث کاهش آترواسکلروز می‌شود.

- ۲ - محدودیت مصرف سدیم باعث کاهش فشارخون می‌شود.
- ۳ - فیبرها در رژیم غذایی باعث افزایش حجم مدفوع و کاهش دیورتیکولوز کولون می‌شوند.
- ۴ - محدودیت مصرف کالری باعث افزایش طول عمر می‌گردد.
- ۵ - مواد غذایی مثل سیر باعث جلوگیری از بیماری قلبی می‌شوند.

رژیم غذایی و سرطان

سه جنبه از رژیم‌های غذایی در مورد سرطان مهم است.

۱) مواد غذایی برونزاد که باعث سرطان می‌شوند، ۲) مواد سرطان‌زای درونزاد و ۳) کمبود مواد محافظت‌کننده در برابر سرطان.

۱ - کارسینوژن‌های برونزاد مثل آفلاتوکسین که باعث کارسینوم کبد می‌شود. آفلاتوکسین باعث جهش در ژن TP53 می‌شود.

۲ - کارسینوژن‌های درونزاد مثل نیتروزآمین‌ها و نیتروزآمیدها در بدن از نیتريت و آمین‌های مشتق از پروتئین‌ها ساخته می‌شوند. منشا نیتريت‌ها مواد نگهدارنده غذایی و سبزیجات هستند. این مواد باعث سرطان معده می‌شوند.

- مصرف زیاد چربی حیوانی همراه با مصرف فیبر کم باعث سرطان کولون می‌شود. زیرا چربی زیاد باعث افزایش اسیدهای صفراوی و تغییر در فلور روده‌ای می‌شود که باکتری‌های میکروآئروفیل جدید باعث تولید متابولیت‌های اسید صفراوی می‌شوند که عامل سرطان هستند.

رژیم غذایی دارای فیبر زیاد باعث افزایش حجم مدفوع و کاهش زمان عبور مواد در روده و کاهش خطر سرطان‌زایی می‌شود و همچنین برخی فیبرها توان اتصال به کارسینوژن‌ها و محافظت مخاطی دارند.

۴ - ویتامین C و E و بتا کاروتن و سلنیوم دارای اثرات آنتی‌اکسیدان و ضد سرطان هستند.

نکته مهم: اسید رتینوئیک باعث تمایز اپی‌تلیال شده و متاپلازی سنگفرشی را معکوس می‌کند و بنابراین نقش جلوگیری از سرطان دارد.

در افراد چاق سنگ کیسه صفرا ۶ برابر شایع‌تر است.

۶ - سندرم هیپوونتیلاسیون که به آن سندرم پیک ویک نیز گفته می‌شود که شامل پرخواهی در شب و روز، آپنه در خواب و پلی‌سپتیمی و نارسایی قلب راست همراه است.

۷ - استئوآرتریت (آرترروز مفصلی)

۸ - افزایش مارکرهای التهابی مثل CRP و TNF که از سلول‌های چربی آزاد می‌شوند.

چاقی و سرطان

سرطان‌های خاص در افراد چاق بروز افزایش یافته دارند که عبارتند از:

- در مردان: مری، تیروئید و کولون و کلیه

- در زنان: اندومتر و مری و کیسه صفرا و کلیه

مکانیسم‌های دخیل عبارتند از:

۱ - **سطوح افزایش یافته انسولین.**

افزایش انسولین باعث افزایش IGF-1 می‌شود که گیرنده آن IGF-1 در بسیاری از سرطان‌ها بیان می‌شود. IGF-1 مسیرهای RAS و PI3K/AKT را فعال کرده و باعث رشد سلول می‌شود.

۲ - چاقی هورمون‌های استروئیدی را افزایش داده و باعث ساخت استروژن از آندروژن‌ها می‌شود و ساخت آندروژن در آدرنال و تخمدان را افزایش می‌دهد همچنین در دسترس بودن استروژن در افراد چاق را با مهار تولید گلبولین متصل شونده به هورمون جنسی (SHBG) در کبد افزایش می‌دهد.

۳ - ترشح آدیپونکتین در افراد چاق کاهش می‌یابد. آدیپونکتین باعث مهار تکثیر سلولی و تقویت آپوپتوز و مهار P53 و P21 می‌گردد.

۳ - چاقی باعث وضعیت پیش‌التهابی مرتبط با سرطان می‌گردد.

رژیم غذایی و بیماری‌های سیستمیک

۱ - نقش رژیم غذایی در آترواسکلروز.

کاهش مصرف کلسترول و چربی‌های حیوانی اشباع باعث کاهش کلسترول و جلوگیری از آترواسکلروز و بیماری کرونر قلب می‌گردد.

کاهش نسبت اسیدهای چرب اشباع شده به اسیدهای چرب اشباع نشده چندانگانه باعث کاهش ۱۰ تا ۱۵ درصدی سطح کلسترول سرم می‌گردد.

آسیب‌شناسی عمومی

بیماری‌های عفونی

طبقه‌بندی عوامل عفونی

۱- پریون‌ها

پریون از اشکال غیرطبیعی پروتئین‌های میزبان تشکیل می‌شوند که پریون پروتئین (PrP) نام دارند. آنها اندازه کمتر از ۲۰ نانومتر دارند.

PrP به طور طبیعی در نورون‌ها یافت می‌شود. وقتی که PrP دچار تغییر شکل فضایی شده و به پروتئاز مقاوم شود، تبدیل PrP حساس به پروتئاز طبیعی را به شکل غیرطبیعی آن تسهیل می‌کند و باعث سرایت بیماری می‌شود.

بیماری‌های ناشی از پریون‌ها

(A) بیماری انسفالوپاتی اسفنجی شکل مسری به نام کورو و کروتز فلد ژاکوب (CJD) که می‌تواند در هنگام اعمال جراحی یا پیوند عضو یا انتقال خون به انسانها سرایت کند. (B) انسفالوپاتی اسفنجی شکل گاوی (BSE) که جنون گاوی نیز نام دارد و ناشی از مصرف گوشت گاو آلوده است. (C) واریانت بیماری کروتز فلد ژاکوب (VCJD) ناشی از مصرف گوشت‌های گاوی آلوده در انسان

۲- ویروس‌ها

انگل‌های داخل سلولی اجباری هستند که به ماشین متابولیک میزبان برای تکثیر نیاز دارند.

آنها یک ژنوم اسید نوکلئیکی دارند که توسط پوشش کپسید پوشیده می‌شود و در یک غشای لیپیدی بسته‌بندی شده است. ویروس‌ها دارای DNA یا RNA هستند و نمی‌توانند هر دو را داشته باشند. تقسیم‌بندی ویروس‌ها براساس موارد زیر است:

نوع DNA یا RNA، شکل کپسید (بیست وجهی یا مارپیچی)، وجود یا فقدان پوشش لیپیدی، روش تکثیر، نوع سلول میزبان (تروپیزم) و نوع پاتولوژی که ایجاد می‌کنند. ویروس‌ها از راه‌های مختلف باعث بیماری انسان می‌شوند. (A) ویروس‌های سرماخوردگی و آنفلوانزا بیماری گذرا ایجاد می‌کنند.

(B) برخی موارد ویروسی تا سال‌ها در بدن میزبان باقی می‌مانند و همانندسازی می‌کنند مثل هپاتیت B مزمن (C) برخی به صورت نهفته در بدن باقی مانده و تکثیر نمی‌شوند ولی به صورت دوره‌ای فعال می‌شوند مثل ویروس هرپس زوستر (عامل آبله مرغان) که در گانگلیون‌های ریشه خلفی می‌ماند و باعث زونا می‌شود.

(D) برخی باعث تغییر شکل سلول‌های میزبان می‌شوند مثلاً HPV که باعث زگیل و کارسینوم سرویکس می‌شود. **نکته مهم:** برخی اجزاء و قطعات ویروسی در داخل سلول آلوده تجمع کرده و اجسام انکلوژیونی اختصاصی ایجاد می‌کنند که در تشخیص کمک می‌کنند. مثلاً CMV در سلول انکلوژیون بزرگ ائوزینوفیل داخل هسته‌ای و انکلوژیون کوچک بازوفیل سیتوپلاسمی ایجاد می‌کند و یا ویروس هرپس یک انکلوژیون بزرگ هسته‌ای تشکیل می‌دهد که توسط هاله‌ای روشن احاطه شده است. ویروس آبله و هاری نیز انکلوژیون سیتوپلاسمی شاخص ایجاد می‌کنند.

نکته مهم: ویروس پولیو انکلوژیون ایجاد نمی‌کند.

جدول ۹-۱. انواع باتوزن‌های انسان

پارازیت	محل تکثیر	گونه‌های نمونه	بیماری مربوطه
پریون‌ها	داخل سلولی	پروتئین پریون	بیماری کروتسفلد - ژاکوب
ویروس‌ها	داخل سلولی اجباری	پولیوویروس	فلج اطفال
باکتری‌ها	داخل سلولی اجباری	کلامیدیا تراکوماتیس	تراخم، یورتريت
	خارج سلولی	استرپتوکوک پنومونه	پنومونی
	داخل سلولی اختیاری	مایکوباکتریوم توبرکلوز	سل
قارچ‌ها	خارج سلولی	کاندیدا آلبیکنس	برفک
	داخل سلولی اختیاری	هیستوپلاسما کپسولاتوم	هیستوپلاسموز
پروتوزوآها	خارج سلولی	تریپانوزوم بروسی	بیماری خواب
	داخل سلولی اختیاری	تریپانوزوم کروزی	بیماری شاگاس
	داخل سلولی اجباری	لشمانیا دونوانی	کالا آزار
کرم‌ها	خارج سلولی	وشریا بانکروفتی	فیاریاز
	داخل سلولی	تریشینلا اسپیرالیس	تریشینوز

۳- باکتری‌ها

سلول‌های پروکاریوت هستند که غشاء سلولی دارند ولی هسته فاقد غشا دارند و سایر ارگانل‌های غشاءدار را ندارند.

اکثر آنها دیواره سلولی حاوی پپتید و گلیکان دارند که غشاء سلول را احاطه کرده است. دیواره سلول ممکن است با رنگ کریستال ویوله دو نوع رنگ بگیرد:

(A) رنگ بنفش که گرم مثبت خواهد بود.

(B) رنگ قرمز که گرم منفی خواهد بود.

باکتری‌ها اساس رنگ گرم و شکل (کروی یا استوانه‌ای) و نیاز به اکسیژن طبقه‌بندی می‌شوند. که اگر کروی باشند کوکسی و اگر استوانه‌ای باشند باسیل نام دارند.

باکتری‌های متحرک دارای فلاژل هستند که فیلامان مارپیچ درازی است که در سطح سلول قرار دارد. برخی دارای پیلی هستند (زائده سطح سلولی که اتصال باکتری به میزبان و ماتریکس را فراهم می‌کند).

نکته مهم: باکتری‌ها DNA و RNA و پروتئین را خودشان تولید می‌کنند.

نکته مهم: باکتری‌ها ممکن است خارج سلولی باشند مثل پنوموکوک یا داخل سلولی اجباری مثل ریکتزیاها و یا هم داخل سلولی و هم خارج سلولی مثل مایکوباکتری‌ها.

برخی عفونت‌های باکتری‌های غیرمعمول عبارتند از:

(A) کلامیدیا داخل سلولی اجباری هستند و در داخل واکوئل

سلول‌های اپی‌تلیال تکثیر می‌شوند. آنها ATP خود را از میزبان می‌گیرند. کلامیدیا تراکوماتیس عامل نازایی در زنان و تنگی لوله فالوپ و عامل کوری ناشی از التهاب مزمن ملتحمه است.

(B) ریکتزیاها هم داخل سلولی اجباری هستند و در سلول اندوتلیال تکثیر می‌شوند و باعث واسکولیت خونریزی دهنده می‌شوند که ایجاد راش پوستی می‌کند و یا باعث آسیب دستگاه عصبی مرکزی می‌شوند مثل تب منقوط کوه‌های راکی و تیفوس، ریکتزیاها توسط بندپایان منتقل می‌شوند که شامل شپش (تیفوس اپیدمیک)، کنه (تب منقوط کوه‌های راکی و ارلیشوز) و مایت‌ها (تیفوس اسکراب) می‌باشند.

(C) مایکوپلاسماها و اوره‌آپلاسماها کوچکترین ارگانیسم‌های مستقل شناخته شده‌اند و به خاطر نداشتن دیواره سلول منحصر بفرد هستند و خارج سلولی می‌باشند.

۴- قارچ‌ها

یوکاریوت هستند و دیواره سلولی ضخیم از کربوهیدرات‌های کمپلکس مثل بتاگلوکان‌ها و کیتین و گلیکوپروتئین مانوزدار دارند.

قارچ‌ها ممکن است به دو صورت رشد کنند (A) سلول مخمری (مدر B) هایفای رشته‌ای باریک.

البته برخی‌ها دی‌مورفیک دمایی دارند (یعنی در دماهای مختلف دو شکل متفاوت مخمری و هایفا دارند. در دمای اتاق به

جدول ۲-۹. تعدادی از بیماری‌های ویروسی انسان و پاتوژن‌های آنها

سیستم ارگانی	پاتوژن ویروسی	بیماری‌ها
تنفسی	آدنوویروس رینوویروس ویروس‌های آنفولانزا A و B ویروس سن‌سیشیال تنفسی	عفونت‌های مجاری تنفسی فوقانی و تحتانی، کونژکتیویت عفونت مجاری تنفسی فوقانی آنفلانزا برونشیولیت، پنومونی
گوارشی	ویروس اوربون روتاویروس نوروویروس ویروس هپاتیت A ویروس هپاتیت B ویروس هپاتیت D ویروس هپاتیت C ویروس هپاتیت E	اوربون، پانکراتیت، ارکیت گاستروانتریت دوران کودکی گاستروانتریت هپاتیت ویروسی حاد هپاتیت حاد یا مزمن همراه با عفونت ویروسی هپاتیت B: هپاتیت حاد یا مزمن هپاتیت حاد یا مزمن هپاتیت حاد ویروسی
سیستمیک به همراه بثورات	ویروس سرخک ویروس سرخچه ویروس واریسل‌زوستر	سرخک (Rubeola) سرخک آلمانی (سرخچه) آبله مرغان، زونا
پوستی	ویروس هرپس سیمپلکس ۱ ویروس هرپس سیمپلکس ۲	هرپس دهانی (تب‌خال) هرپس تناسلی
سیستمیک به همراه اختلالات هماتوپوئیک	سایتومگالوویروس ویروس ایشتان‌بار HIV-1 و HIV-2	بیماری آنکلوژن سیتومگالیک در نوزادان، گاستروانتریت در بیماران با پیوند موندوکلونز عفونی AIDS
زگیل‌های پوستی / تناسلی	پاپیلوماویروس	کوندیلوما، کارسینوم سرویکس
سیستم عصبی مرکزی	پولیوویروس ویروس JC ویروس زیکا	فلج اطفال لکوانسفالوپاتی چند کانونی پیشرونده (فرصت‌طلب) میکروسفالی مادرزادی

درماتوفیت نام دارند.

عفونت قارچی پوست را تینه‌آ گویند. تینه‌آ پدیس عفونت پای ورزشکاران و تینه‌آ کاپیتیس عفونت قارچی سر است. عفونت قارچی که به زیر پوست تهاجم می‌کند مایستوم نام دارد.

(B) عفونت عمقی که در میزبان سالم، بهبود یافته یا نهفته می‌شود ولی در میزبان دچار نقص ایمنی گسترش یافته و به ارگان‌ها تهاجم می‌کند.

قارچ‌ها به دو گونه اندمیک و فرصت‌طلب تقسیم می‌شوند:

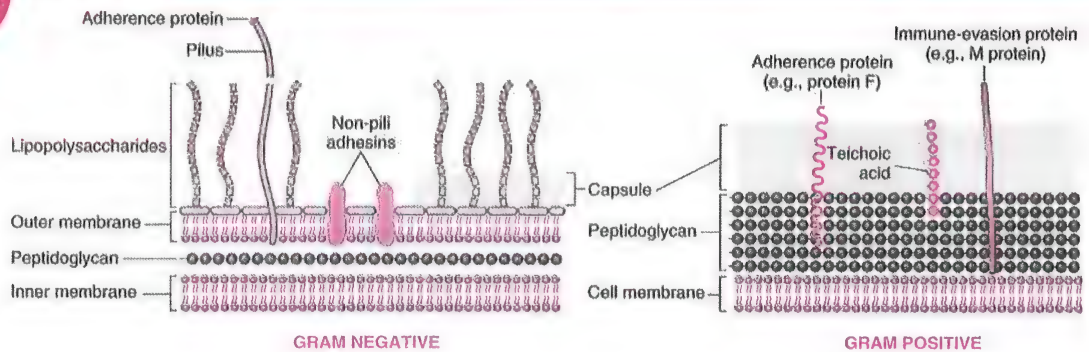
صورت هایفا ولی در دمای بدن به صورت مخمر هستند.)

قارچ‌ها ممکن است اسپورهای جنسی تولید کنند و یا اسپورهای غیرجنسی به نام کونیدی که کونیدی‌ها به صورت اجسام میوه‌ای روی هایفا رشد می‌کنند.

نکته مهم: رنگ کالکوفلور سفید یک رنگ فلورسنت است که به کیتین جدار قارچ متصل می‌شود و برای تشخیص قارچ‌ها به کار می‌رود.

قارچ‌ها دو نوع عفونت ایجاد می‌کنند.

(A) عفونت سطحی پوست و مو و ناخن. این گونه‌ها



شکل ۹-۱. مولکول‌های سطحی باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت که در پاتوژنز عفونت دخالت دارند.

تبدیل می‌شوند و به اپی‌تلیوم روده متصل می‌شوند.
(C) تک‌یاخته‌های خونی مثل پلاسمودیم و تریپانوزوم و لیشمانیا که در بدن حشرات تکثیر یافته و سپس به انسان منتقل می‌شوند.
(D) توکسوپلازما گوندی از طریق تماس با گربه‌هایی که اووسیت دفع می‌کنند و خوردن گوشت خوب پخته نشده حاوی کیست کسب می‌شود.

۶- کرم‌ها

ارگانیسم‌های چندسلولی بسیار تمایز یافته‌ای هستند که چرخه زندگی جنسی در میزبان قطعی و چرخه زندگی غیرجنسی در میزبان واسطه مثل انسان دارند. کرم‌های بالغ در بدن انسان تکثیر نمی‌شوند بلکه تخم یا لارو تولید می‌کنند که در مدفوع دفع می‌شوند. شدت بیماری با تعداد ارگانیسم‌ها در بدن ارتباط دارد.

در برخی موارد مثل شیستوزوما بیماری به علت پاسخ التهابی به لاروها است و نه خود کرم بالغ.
کرم‌ها سه گروهند:

(A) کرم‌های گرد یا نماتودها که در مقطع عرضی دایره‌ای شکل و غیرقطعه‌دار هستند. مثل آسکاریس، کرم قلابدار و استرونیلوئیدس که نماتودهای روده‌ای هستند. کرم‌های گرد بافتی فیلاریایی شامل ووشریا بانکروفتی و تریشینلا اسپیرالیس هستند.

(B) کرم‌های نواری یا سستودها که یک سر به نام اسکولکس و نواری از قطعات مسطح (پروگلوتید) دارند. آنها مواد غذایی را از پوشش خود جذب کرده و فاقد گوارش هستند.

(A) قارچ‌های اندمیک ته‌اجمی هستند و در ناحیه جغرافیایی خاص رخ می‌دهند مثلاً کوکسیدیئیدس در جنوب آمریکا و هیستوپلازما در دره اوهایو.

(B) قارچ‌های فرصت‌طلب مثل کاندیدا و آسپرژیلوس و موکور و کریپتوکوک که در همه جا حضور دارند و معمولاً در افراد سالم بیماری شدید ایجاد نمی‌کنند. اما در افراد دچار سرکوب ایمنی باعث انسداد عروقی و خونریزی و نکروز بافتی می‌شوند و عفونت‌های مهاجم تهدیدکننده ایجاد می‌کنند. معمولاً التهاب کم است یا وجود ندارد.

نکته مهم: بیماران ایندزی مستعد ابتلا به یک قارچ فرصت‌طلب به نام پنوموسیستیس ژیروسی (کارینی) هستند.

۵- پروتوزوها (تک‌یاخته‌ها)

یوکاریوت‌های تک‌سلولی هستند که در کشورهای در حال توسعه بیماری‌های زیادی ایجاد می‌کنند.

(A) ممکن است داخل سلولی باشند مثل پلاسمودیوم در گلبول قرمز و لیشمانیا در ماکروفاژها
(B) ممکن است خارج سلولی باشند و در سیستم گوارش و ادراری و خون تکثیر یابند.

برخی از شایع‌ترین آنها عبارتند از:

(A) تریکوموناس واژینالیس که تازک‌دار است و از راه تماس جنسی منتقل می‌شود و در واژن و پیشابراه مردان کلونیزه می‌شود.

(B) ژاریدیا و انتاموبا هیستولیتیکا شایع‌ترین تک‌یاخته‌های روده‌ای هستند که به صورت کیست‌های غیرمتحرک در آب و غذای آلوده خورده می‌شوند و در روده به تروفوزوئیت متحرک

جدول ۳-۹. مثال‌هایی از بیماری‌های باکتریایی و پاتوژن‌های آنها

تظاهرات معمول بیماری	گونه‌ها	گروه بالینی / میکروبیولوژیک
آبسه، سلولیت، پنومونی، سپتیسمی فارنژیت، باد سرخ، تب مخملک پنومونی لوپار، مننژیت مننژیت گونه (سوزاک) عفونت مجاری ادراری، عفونت زخم، آبسه، پنومونی، سپسیس، شوک، اندوکاردیت	استافیلوکوک اورئوس، استافیلوکوک اپیدرمیدیس استرپتوکوک پیوژن استرپتوکوک پنومونه نایسریا مننژیتیدیس نایسریا گونوره اشریشیاکولی، کلبسیلا پنومونه، انتروباکتر آئروژن پروتئوس میرابیلیس، سریشیا مارسستر پسودومونا آئروژینوزا، باکترئید فرازیلیس	عفونت‌های ناشی از کوکسی‌های چرک‌زا عفونت‌های گرم منفی
بیماری لژیونرها کزاز (قفل شدن دهان) بوتولیسم (مسمومیت غذایی فلج‌کننده) گانگرن گازی، سلولیت نکروزان کولیت با غشای کاذب سیاه زخم طاعون خیارکی تولارمی بروسلوز (تب مواج) تب راجعه بیماری لایم سیفیلیس سل جدام بیماری ریوی، لنفادنیت، بیماری منتشر بیماری ریوی، آبسه مغزی آبسه سر و گردن مننژیت، عفونت راه‌های تنفسی فوقانی و تحتانی سیاه سرفه دیفتری گاستروانتروکولیت مهاجم یا غیرمهاجم تب تیفوئید	کلستریدیوم تتانی کلستریدیوم بوتولینوم کلستریدیوم پرفرینژنس، کلستریدیوم سیتیکوم کلستریدیوم دیفیسیل باسیلوس آنتراسیس یرسینیا پستیس فرانسیسلاتولارنسیس بروسلا ملی تنسیس، بروسلا سوئیس، بروسلا آورتوس بورلیارکورتیس بورلیا برگدورفری تروپوما پالیدوم مایکوباکتریوم توبرکلوز، مایکوباکتریوم بوویس مایکوباکتریوم لپر مایکوباکتریوم کانزاسی، کمپلکس مایکوباکتریوم آویوم کمپلکس نوکاردیا آستروئیدس اکتینومایسس اسرائیلی هموفیلوس آنفولانزا بوردتلا پرتوسیس کورینه باکتریوم دیفتریه اشریشیاکولی انتروپاتوژن، گونه‌های شینگلا، ویبریکلره، کمپیلوباکتر کلی، کمپیلوباکتر ژژونی، یرسینیا انتروکولیتیکا، گونه‌های سالمونلا سالمونلا انتریکا سروتیپ تیفی	عفونت‌های کلتريدیایی عفونت‌های باکتریایی زونوتیک (قابل سرایت از حیوان) عفونت‌های تریپنومایی انسان عفونت‌های مایکوباکتریایی اکتینومایست‌ها بیماری‌های باکتریایی مسری در دوران کودکی عفونت‌های گوارشی

واژن کمترین است.

۳ - میکروبیوم‌های مکان‌های مختلف بدن در افراد مختلف نسبتاً مشابه است.

Dysbiosis

به تغییرات در ترکیب میکروبیوم گفته می‌شود که باعث بیماری می‌شود. عوامل این تغییر عبارتند از:

- ۱ - استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها مثلاً باعث رشد کلستریدیوم دیفیسیل در روده می‌شوند که باعث ایجاد کولیت شدید می‌شود.
- ۲ - میکروبیوم در افراد چاق تنوع کمتری نسبت به افراد لاغر دارد و نسبت گونه‌های باکتریایی نیز در آنها متفاوت است.
- ۳ - جمعیت میکروبیوم در افراد دچار بیماری التهابی روده کاهش تنوع و تغییر دارد.

تکنیک‌های شناسایی عوامل عفونی

۱ - **کشت**. کشت‌های باکتریایی و قارچی همچنان بکار می‌روند.

۲ - **بافت‌شناسی**. مثل اجسام انکلوژیونی CMV و HSV و توده‌های باکتریایی آبی‌رنگ و یا کاندیدا و موکور و تک‌یاخته‌ها و کرم‌ها که در نمونه‌های بافت‌شناسی قابل مشاهده‌اند. این ارگانسیم‌ها معمولاً در لبه‌های ضایعه بهتر از مرکز آن دیده می‌شود.

۳ - **سرولوژی**. وجود IgM اختصاصی به مدت کوتاهی بعد از علائم تشخیصی است. البته افزایش ۴ برابر تیتر آنتی‌بادی در دوره نقاهت (۴ تا ۶ هفته بعد) نسبت به دوره حاد عفونت هم تشخیصی است. سرولوژی به خصوص برای هپاتیت ویروسی و سیفلیس و مونونوکلئوز عفونی مفید هستند.

۴ - **تشخیص مولکولی**.

از روش‌هایی مثل PCR برای تشخیص سوزاک، کلامیدیا، سل و انسفالیت هرپسی استفاده می‌شود. این روش‌ها معمولاً حساسیت بالایی دارند.

چند نمونه عبارتند از:

(A) PCR مایع مغزی نخاعی برای انسفالیت HSV

(B) تست‌های اسید نوکلئیک برای کلامیدیای تناسلی

(C) PCR برای ویروس BK و CMV و EBV برای

ارزیابی بار ویروسی در گیرندگان پیوند بکار می‌رود.

(D) PCR برای راهنمایی درمان بیماران دچار HIV و

HBV و HCV بکار می‌رود.

۵ - **پروتئومیکس**. از طیف‌سنجی توده‌ای برای تشخیص

مثال‌های آنها کرم نواری خوک و گاو و ماهی هستند. لارو آنها در بدن انسان باعث بیماری کیستیک در بافت‌ها می‌شود. لارو اکینوкокوس گرانولوزوس باعث کیستیک هیداتیک می‌شود و لارو کرم نواری خوک سیستمی سرکوز ایجاد می‌کند.

(C) کرم‌های پهن یا ترماتودها که پهن و برگ‌شکل با سر مکنده برجسته هستند و به میزبان متصل می‌شوند. مثال آنها کرم پهن کبدی و ریوی و شستوزوما هستند.

۷ - انگل‌های خارجی

شامل حشرات (مثل شپش و ساس و کک) بندپایان (مثل مایت و کنه و عنکبوت) هستند. آنها به واسطه گزش یا چسبیدن به انسان باعث بیماری می‌شوند.

(A) باعث خارش و خراش پوستی می‌شوند مثل پدیکولوز ناشی از شپش سر.

(B) ایجاد زخم می‌کنند مثل مایت‌هایی که ایجاد گال می‌کنند.

(C) باعث گزیدگی می‌شوند که در محل گزش قطعات دهان آنها همراه با التهاب مختلط لنفوسیتی و ائوزینوفیلی دیده می‌شود.

(D) ناقلین سایر پاتوژن‌ها هستند مثل کنه گوزن که ناقل بوریلیا بورگدوفری عامل بیماری لایم است.

میکروبیوم

جمعیت میکروبی متنوعی از باکتری‌ها و قارچ‌ها و ویروس‌ها هستند که روی بدن یا درون بدن قرار دارند، مثلاً در مجرای روده، پوست، راه‌های هوایی و واژن.

تعداد اندکی از آنها بیمارزا هستند مثل استافیلوکوک اورئوس و استرپتوکوک پیوژن که عفونت پوستی ایجاد می‌کنند و پروپیونی باکتریوم آکنه که ایجاد آکنه می‌کند و استرپتوکوک میتوس که ایجاد تخریب دندان می‌کند.

میکروبیوم نقش مهمی در حفظ سلامت و تعادل بدن دارند مثلاً فلور نرمال روده برای حفظ ایمنی طبیعی روده و تمامیت اپی‌تلیوم و مهار رشد میکروارگانسیم‌های بیمارزا لازم است و باعث کنترل وضعیت تغذیه‌ای می‌شود.

چند نکته در مورد میکروبیوم‌ها:

۱ - در افراد سالم میکروبیوم بسیار متنوع است و ممکن است با وضعیت تغذیه و عوامل محیطی تغییر کند.

۲ - تنوع باکتری‌ها در حفره دهان و مدفوع بیشترین و در

منتقل می‌شود. این ویروس می‌تواند باعث سندرم گیلن‌باره شود و یا در طی حاملگی با نقص‌های نوزاد مثل میکروسفالی همراه است.

عوامل ظهور بیماری‌های عفونی جدید عبارتند از:

۱ - رفتار انسان‌ها و گسترش و جمعیت‌شناسی آنها
عفونت‌ها را تغییر می‌دهد. مثلاً ایدز در ابتدا عمدتاً بیماری افراد هموسکسوال بوده ولی امروزه در افراد هتروسکسوال شایع است و یا ویروس ابولا که به دلیل مسافرت به آفریقا شایع شد.

۲ - تغییرات محیطی مثلاً رشد جنگل‌های آمریکا باعث افزایش گوزن‌ها و موش شده که با خود کنه‌های ناقل لایم و اریشیزیوز و بازیوز را منتقل می‌کنند. پشه‌های حامل زیکا و تب دنگ نیز امروزه گسترش فراوان یافته‌اند.

۳ - افزایش مسافرت یا جابجاشدن بی‌مهرگان و پرندگان
آلوده، مثلاً ویروس نیل غربی توسط مهاجرت پرندگان یا پشه‌های آلوده از آفریقا به آمریکا منتقل شده و یا ویروس آنفلوآنزای H5 بر اثر مهاجرت پرندگان منتقل می‌شود.

۴ - مقاومت پاتوژن‌ها به آنتی‌بیوتیک‌ها به دلیل مصرف بیش از حد آنها که مثلاً در مایکوباکتریوم توبرکلوز و نایسریا گنوره و کلبسیلا پنومونیه و استافیلوکوک اورئوس و پلاسمودیوم فالسیپاروم دیده می‌شود.

عوامل بیوتروریسم

عواملی هستند که خطر تبدیل به سلاح دارند و یا توانایی بالقوه برای ایجاد هشدار و ترس عمومی دارند. CDC آنها را به ۳ گروه تقسیم کرده است.

۱ - گروه A بیشترین خطر را دارند و به آسانی گسترش یافته و بیماری‌های با میزان مرگ بالا ایجاد می‌کنند و می‌توانند باعث پاندمی و هراس جامعه شوند مثلاً ویروس آبله. این گروه عمدتاً از طریق تنفس و تماس مستقیم منتقل می‌شوند.

۲ - گروه B کمتر به آسانی منتشر می‌شوند و بیماری متوسط با مرگ و میر پایین ایجاد می‌کنند. عمدتاً از طریق آب و غذا منتقل می‌شوند.

۳ - گروه C گروه نوظهوری هستند که به دلیل سهولت دسترسی و انتشار و قابلیت ایجاد بیماری، به صورت مهندسی شده جهت انتشار جمعی استفاده می‌شوند.

راه‌های ورود میکروب‌ها به بدن

۱ - پوست. لایه کراتینه پوست سد طبیعی در برابر عفونت

جدول ۴-۹. روش‌ها برای تشخیص عوامل عفونی

تکنیک	عامل (عوامل) عفونی
رنگ آمیزی گرم	بیشتر باکتری‌ها
لام مرطوب	قارچ‌ها
کالکوفلوئور سفید	
فلوئور قارچی	
رنگ آمیزی اسید فاست	مایکوباکتریوم، نوکاردیا (اصلاح شده)
رنگ آمیزی نقره	قارچ‌ها، لژیونلا، پنوموسیستیس
رنگ آمیزی پروپدیک	قارچ‌ها، آمیب‌ها
اسید - شیف	
رنگ آمیزی موسیکارمین	کریپتوکوک
رنگ آمیزی گیمسا	لشمانیا، پلاسمودیوم
آنتی‌بادی‌ها	همه رده‌ها
کشت	همه رده‌ها
پروپ‌های DNA و واکنش	همه رده‌ها
زنجیره پلیمرز	
روش‌های پروتئومیک	باکتری‌ها، مایکوباکتری‌ها، قارچ‌ها
طیف‌سنجی توده‌ای	

میکروارگانیسم‌ها براساس محتوای پروتئین آنها استفاده می‌شود.

بیماری‌های عفونی جدیدتر

۱ - هلیکوباکتر پیلوری و مایکوباکتریوم لپره (عامل جذام) که حدود ۳۰ سال پیش کشف شده‌اند.

۲ - دو کورونایروس جدید که باعث عفونت شدید تنفسی می‌شوند به نام SARS و MERS (سندرم تنفسی خاور میانه) آنها احتمالاً از حیوانات به انسان منتقل می‌شوند.

۳ - برخی میکروارگانیسم‌ها زن‌هایی را کسب می‌کنند که باعث غلبه بر دفاع میزبان می‌شود مثلاً نوعی از E.coli که شیگانوکسین داشته و بسیار عفونت‌زا است.

۴ - پاتوژن‌هایی که به دلیل شیوع ایدز یا سرکوب ایمنی در بیماران پیوندی یا درمان سرطان شایع شده‌اند مثل هرپس ویروس ۸ و کمپلکس مایکوباکتریوم آویوم و پنوموسیستیس ژیروسی.

۵ - ویروس زیکا که توسط پشه‌ها، انتقال خون و انتقال جنسی

(D) گزیدگی‌ها توسط کک و کنه و شپش و پشه و مایت پوست را سوراخ کرده و باعث تب زرد و انسفالیت و لایم و تب منقوط کوه‌های راکی و طاعون و مالاریا و لیشرمانیا و فیلاریاز می‌شود.

(E) گازگرفتگی حیوانات باعث عفونت پاستورلا یا هاری می‌شود.

(F) لاروهای شیش‌توزوما می‌توانند با ترشح آنزیم‌هایی که ماتریکس خارج سلولی پوست را حل می‌کنند به پوست شناگران نفوذ کنند.

(G) قارچ‌های خاص مثل درماتوفیت‌ها می‌توانند لایهٔ شاخی پوست سالم، مو و ناخن را آلوده کنند.

۲ - **مجاری گوارشی.** توسط آب یا غذای آلوده با مدفوع مبتلا می‌شوند. دفاع‌های طبیعی گوارش عبارتند از:

(A) ترشحات اسیدی معده سد مهمی در برابر عفونت هستند. بعضی عوامل مثل ویبریو کلرا باید تعداد بسیار زیادی داشته باشند تا ایجاد بیماری کنند ولی شیگلا و کیست ژiardیا نسبت به اسید معده مقاومند و حتی کمتر از ۱۰۰ ارگانیزم نیز می‌توانند باعث عفونت شوند.

(B) لایه موکوس چسبنده سطح روده

(C) آنزیم‌های لیتیک پانکراس و صفرا

(D) پپتیدهای ضد میکروبی مخاطی به نام دیفنسین

(E) فلور طبیعی مجرای گوارش

(G) آنتی‌بادی IgA مجاری که توسط پلاسماسل‌های بافت لنفوئیدی مخاطی (MALT) تولید می‌شوند. این تجمعات از سلول‌های اپی‌تلیوم خاص به نام سلول‌های M پوشیده می‌شوند. تعداد زیادی از پاتوژن‌ها از سلول‌های M برای ورود به روده استفاده می‌کنند، مثل پولیوویروس، اشرشیا کولی انتروپاتوژنیک، ویبریو کلرا، سالمونلا انتریکا تیفی و شیگلا فلکسنری.

زمانی که این دفاع‌ها ضعیف شوند یا ارگانیزم‌ها بر آنها غلبه کنند عفونت رخ می‌دهد.

مثال‌های آن عبارتند از:

(A) کم‌شدن اسید معده

(B) استفاده از آنتی‌بیوتیک‌هایی که فلور روده را از بین می‌برند (مثلاً در کولیت ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل)

(C) متوقف شدن حرکات دودی یا انسداد مکانیکی

(D) ویروس‌های فاقد پوشش مثل هپاتیت A و روتاویروس که نسبت به هضم آنزیمی مقاومند.

جدول ۵-۹. عوامل بالقوه بیوترورسیم

بیماری‌ها و عوامل دسته A

سیاه زخم: باسیلوس آنتراسیس

بوتولیسم: سم کلستریدیوم بوتولینیوم

طاعون: یرسینیا پستیس

آبله: ویروس واریولا ماژور

تولارمی: فرانسیسلا تولارنسیس

تب‌های همورازیک ویروسی: ابولا، ماربورگ، لاسا و سایرین

بیماری‌ها و عوامل دسته B

بروسلوز، گونه‌های بروسلا

سم اِپسِلیون کلستریدیوم پرفریژنس

تهدیدهای سلامت غذایی: گونه‌های سالمونلا، اشریشیا کولی

O157:H7، شیگلا، سایرین

مشمشه: بورخولدريا مالئی

ملیویدوزیس: بورخولدريا پسودومالئی

پستیاکوزیس: کلامیدیا پستیاسی

تب Q: کوکسیلا بورنتی

سم ریسین دانه‌های کرچک: (ریسینوس کامونیس)

انتروتوکسین B استافیلوکوک

تب تیفوئیس: ریکتیا پروواژکی

ویروس‌های انسفالیت منتقله از طریق پشه: آنسفالیت اسبی ونزوئلایی،

آنسفالیت اسبی شرقی، آنسفالیت اسبی غربی، سایرین

تهدیدهای سلامت آب: ویبریو کلره، کریپتوسپوریدیوم پارووم،

سایرین

بیماری‌ها و عوامل دسته C

تهدیدهای بیماری‌های عفونی نو ظهور: نیپاویروس، هانتاویروس،

سایرین

است. pH پایین پوست (کمتر از ۵/۵) و وجود اسیدهای چرب رشد باکتری‌ها را مهار می‌کند.

عفونت‌های پوستی از روش‌های زیر کسب می‌شوند:

(A) عفونت‌های پوستی عمدتاً ناشی از استافیلوکوک‌ها از طریق زخم یا برش‌های جراحی و یا سودومونا از طریق سوختگی‌ها و زخم پای دیابتی است.

(B) کاتترهای داخل وریدی در بیماران بستری در بیمارستان

(C) فرورفتن سوزن به پوست در مورد HIV و HCV و

HBV

باکتری‌های روده‌ای با چند مکانیسم باعث بیماری می‌شوند. (A) تولید توکسین در غذا مثل استاف اورئوس و باسیلوس سرئوس که در غذا تولید سم انتروتوکسین می‌کنند.

(B) اتصال و تکثیر موضعی و تولید توکسین در میزبان مثل ویبریو کلره و E.coli انتروتوکسی ژن که به اپی تلیوم روده متصل می‌شوند و اگزوتوکسین تولید می‌کنند.

(C) تهاجم مثل شیگلا و سالمونلا و کمپیلوباکتر که به مخاط روده و لامینا پروپریا تهاجم کرده و باعث زخم و التهاب و خونریزی می‌شوند که اسهال خونی ایجاد می‌شود. سالمونلا انتریکا تیفی وارد پلاک‌های پیر و غدد لنفاوی مزانتریک شده و سپس به جریان خون می‌رود.

نکته مهم: عفونت قارچی گوارشی عمدتاً در سرکوب ایمنی رخ می‌دهد مثل کاندیدا که باعث برفک دهان یا ازوفاژیت غشایی می‌شود.

انگل‌های روده‌ای از راه‌های زیر باعث آسیب می‌شوند:

(A) زیاردیا لامبلیا به لبه برسی اپی تلیوم متصل و باعث صاف شدن پرزها و سوءجذب و التهاب مزمن می‌شود اما تهاجم نمی‌کند.

(B) کریبتوسپوریدیوم در انتروسیتها تکثیر شده و باعث آتروفی پرزها و التهاب می‌شود.

(C) انتموبا هیستولیتیکا از طریق سیتولیز توسط پروتئین منفذی ایجاد کننده کانال، سلول‌های میزبان را می‌کشد و باعث تهاجم و زخم مخاط کولون می‌شود.

(D) کرم‌های روده‌ای در صورت زیاد بودن می‌توانند روده را مسدود کرده و به مجاری صفراوی وارد شوند مثل آسکاریس

(E) کرم‌ها باعث محرومیت میزبان از مواد غذایی می‌شوند مثل کرم قلابدار که با مکیدن خون باعث کم‌خونی فقر آهن می‌شود و یا کرم نواری ماهی دیفیلوبوتریوم که باعث کمبود B12 می‌شود.

۳ - مجرای تنفسی

میکروب‌های بزرگتر در مجاری تنفسی فوقانی گیر می‌افتند و توسط سیستم مژگی به سمت گلو رانده و با سرفه خارج می‌شوند. ذرات کمتر از ۵ میکرومتر به آلوئول‌ها می‌رسند و در آنجا توسط ماکروفاژها یا نوتروفیل‌ها فاگوسیتوز می‌شوند.

(A) بعضی ویروس‌ها با اتصال به اپی تلیوم تنفسی تحتانی فارنکس بر دفاع اپی تلیال غلبه می‌کند، مثل ویروس آنفلوانزا که هم‌اگلوتینین آن به اسید سیالیک سطح سلول متصل و باعث ورود ویروس به میزبان می‌شود.

(B) بعضی باکتری‌ها توکسین‌های فلج کننده مژک‌های تنفسی ایجاد می‌کنند مثل هموفیلوس آنفلوانزا و مایکوپلازما پنومونیه و بوردتلا پرتوسیس.

(C) بعضی باکتری‌ها در افرادی که دچار بیماری دیگری هستند و یا نقص ایمنی دارند باعث بیماری می‌شوند مثل پنوموکوک و استاف اورئوس که باعث پنومونی بعد از آنفلوانزا می‌شوند.

(D) برخی باکتری‌ها از فاگوسیتوز و تخریب فرار می‌کنند مثل مایکوباکتریوم توبرکلوز که از فاگولیزوزوم‌های ماکروفاژها فرار می‌کند.

(E) قارچ‌های فرصت طلب که در صورت تضعیف ایمنی سلولی یا کاهش تعداد لکوسیت‌ها باعث بیماری می‌شوند مثل پنوموسیستیس ژیروسی در ایدز و اسپریتلوس در بیماران شیمی‌درمانی.

نکته: آسیب مزمن دفاع‌های مخاطی مژگی در افراد سیگاری و فیبروز کیستیک دیده می‌شود ولی آسیب حاد در بیماران انتوبه و افرادی که اسید معده را آسپیره می‌کنند دیده می‌شود.

۴ - مجاری ادراری تناسلی

شسته شدن ادرار با فشار، سدی در مقابل تجمع و تهاجم میکروب‌ها است. مجرای ادراری همیشه از سطح خارجی پیشابراه مورد تهاجم قرار می‌گیرد.

پاتوژن‌های نیسریا گونوره و اشرشیا کولی به اپی تلیوم مجاری چسبیده و باعث بیماری می‌شوند. زنان بسیار بیشتر از مردان دچار عفونت مجاری ادرار می‌شوند. دو عامل زیر هم باعث استعداد ابتلا می‌شوند.

(A) انسداد جریان ادرار مثل بزرگی پروستات و یا رفلاکس ادرار به حالب‌ها

(B) در زنان مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها باعث از بین بردن pH پایین واژن شده و اجازه رشد کاندیدیاز در واژن را می‌دهند.

انتشار و گسترش میکروب‌ها در بدن

عفونت برخی میکروب‌ها فقط موضعی هستند ولی برخی در تمام بدن منتشر می‌شوند.

آنهايي که به صورت موضعی عفونت ایجاد می‌کنند معمولاً مثل ویبریو کلرا محدود به احشای توخالی و یا مثل پاپیلوما ویروس محدود به اپی تلیوم هستند.

راه‌های گسترش میکروب‌ها در بدن

(A) لیز و تهاجم. برخی باکتری‌های خارج سلولی و قارچ‌ها و

جدول ۶-۹. راه‌های عفونت میکروبی

محل	دفاع(های) موضعی عمده	اساس شکست دفاع موضعی	پاتوژن / بیماری (مثال‌ها)
پوست	سد اپی‌درمی	نقص‌های مکانیکی (سوراخ‌ها، سوختگی‌ها، زخم‌ها) فرورفتن سوزن (Needle stick) گزش بندپایان و حیوانات	استافیلوکوک اورئوس، کاندیدا آلبیکنس و سودومونا آئروژینوزا HIV، ویروس‌های هپاتیت تب زرد، طاعون، بیماری لایم، مالاریا، هاری، ویروس زیکا شیستوزوما
مجرای گوارشی	سد اپی‌تلیالی	اتصال و تکثیر موضعی میکروب‌ها اتصال و تهاجم موضعی میکروب‌ها برداشت به وسیله سلول‌های M کیست‌ها و تخم‌های مقاوم به اسید پوشش‌های خارجی میکروبی مقاوم	ویبرو کلرا، ژلاریا شیگلا، سالمونلا، کمپیلوباکتر پیلوویروس، باکتری‌های پاتوژن خاص بسیاری از تک‌یاخته‌ها و کرم‌ها هپاتیت A، روتاویروس، نوروویروس
	ترشحات اسیدی صفرا و آنزیم‌های پانکراسی فلور حفاظتی نرمال	مصرف آنتی‌بیوتیکی وسیع‌الطیف	کلستریدیم دی‌فسیل
مجرای تنفسی	پاکسازی موکوسیلیاری	اتصال و تکثیر موضعی میکروب‌ها فلج مژه‌ها توسط توکسین‌ها	ویروس‌های آنفلوانزا هموفیلوس آنفلوانزا، مایکوپلازما پنومونی، بوردتلا پرتوزیس مایکوباکتریوم توبرکلوز
مجرای ادراری	ادرار کردن فلور نرمال واژن سد اپی‌درمی / اپی‌تلیالی سالم	انسداد، اتصال میکروبی و تکثیر موضعی مصرف آنتی‌بیوتیک اتصال میکروبی و تکثیر موضعی عفونت مستقیم / تهاجم موضعی	E. Coli کاندیدا آلبیکانس نایسریا گنوره ویروس‌های هرپس، ویروس زیکا، تروپوما پالیدوم
	ترومای موضعی		بیماری‌های منتقله از طریق تماس جنسی مختلف (مثل ویروس پاپیلوم انسانی)

(C) انتقال سلول به سلول. اکثر ویروس‌ها از این روش استفاده می‌کنند. برخی از ویروس‌ها با اتصال به سلول میزبان یا انتقال داخل اعصاب انتشار می‌یابند مثل هاری و ویروس واریسلا زوستر.

عواقب گسترش خونی پاتوژن‌ها به عوامل زیر بستگی دارد:

(A) قدرت ویروالانس ارگانیسم

(B) شدت عفونت

(C) الگوی کاشته‌شدن پاتوژن در بافت

کرم‌ها آنزیم‌های لیزکننده ترشح می‌کنند که باعث تخریب بافتی می‌شوند مثل استف اورئوس که هیالورونیداز ترشح می‌کند و ماتریکس بین سلولی را تجزیه می‌کند.

(B) خون و لنف: مثل پولیوویروس و HBV و باکتری‌ها و قارچ‌ها و تریپانوزوم و کرم‌ها که در خون منتشر می‌شوند.

لکوسیت‌ها می‌توانند هرپس، HIV و مایکوباکتریوم‌ها و لیشرمانیا و توکسوپلازما را درون خود حمل کنند. پلاسمودیوم و بابزیا نیز در داخل گلبول قرمز حمل می‌شوند.

حاملگی باعث میکروسفالی و عوارض CNS می‌شود.
انتقال در هنگام زایمان در مورد کنژکتیویت گنوکوکی و کلامیدیایی رخ می‌دهد.
همچنین انتقال در شیر مادر در مورد ویروس‌های HBV و HIV و CMV رخ می‌دهد.
۹ - عفونت‌های زونوتیک یعنی بر اثر تماس با محصولات حیوانی و یا خود حیوانات مثل بروسوز.

بیماری‌های میکروارگانیزم‌ها

عوامل عفونی از سه طریق باعث آسیب بافتی و عفونت می‌شوند.
۱ - با اتصال به سلول‌های میزبان مستقیماً باعث مرگ سلول می‌شوند.
۲ - توکسین آزاد می‌کنند که سلول‌ها را از بین می‌برند یا آنزیم‌هایی تولید می‌کنند که باعث تجزیه بافتی و آسیب عروقی و نکروز می‌شوند.
۳ - باعث القاء پاسخ ایمنی میزبان می‌شوند که باعث آسیب بافتی می‌شود.

مکانیسم آسیب ناشی از ویروس‌ها

ویروس‌ها برای بافت‌های خاصی تمایل دارند (تروپیزم) که تحت تأثیر فاکتورهای زیر است:
۱ - **گیرنده میزبان برای ویروس**. مثلاً گلیکوپروتئین gp120 ویروس HIV به CD4 و CXCR4 و CCR5 روی سلول‌های T و ماکروفاژها متصل می‌شود. همچنین پروتئاز میزبان باعث شکستن هم‌گلوپتین ویروس آنفلوانزا می‌شود.
۲ - **نوع فاکتور رونویسی**. مثلاً ویروس JC که عامل لکوانسفالوپاتی است تنها در الیگودندرگلیاهای اعصاب مرکزی تکثیر می‌شود زیرا توالی‌های پیش‌برنده DNA فقط در سلول‌های گلیال فعال هستند و بیان ژن ویروسی را تنظیم می‌کنند.
۳ - **ویژگی‌های بافت‌ها**. محیط میزبان و دما اهمیت دارند. مثلاً انتروویروس‌ها در برابر هضم آنزیمی و صفرا مقاومند و در روده تکثیر می‌یابند یا رینوویروس‌ها در مجاری تنفسی فوقانی فعال هستند زیرا نیاز به درجه حرارت پایین‌تری دارند.
مکانیسم‌های آسیب سلول‌ها توسط ویروس‌ها عبارتند از:
۱ - **اثرات سایتوپاتیک مستقیم ویروس**. یعنی ویروس با تولید آنزیم‌های تجزیه کننده یا پروتئین‌های سایتوتوکسیک و

(D) فاکتورهای ایمنی میزبان
گاهی تظاهرات بیماری‌های عفونی در محلی دور از ورود میکروب رخ می‌دهد که عبارتند از:
(A) آبله مرغان و سرخک از طریق تنفس وارد می‌شوند ولی باعث راش پوستی می‌شوند.
(B) پولیوویروس از روده وارد شده ولی باعث فلج می‌شود.
(C) شیستوزوما مانسونی از پوست نفوذ کرده و باعث آسیب کبد و روده می‌شود.
(D) شیستوزوما هماتوبیوم از پوست نفوذ کرده و باعث عفونت مثانه می‌شود.
(E) ویروس هاری از محل گزش حیوان از طریق انتقال رو به عقب در نورون‌های حسی به مغز منتقل می‌شود.

راه‌های انتقال میکروب‌ها

۱ - پوست. فلور طبیعی پوست مثل استاف اورئوس و درماتوفیت در پوست ریزش کرده و دفع می‌شوند. HSV و تروپوما پالیدوم از راه تناسلی منتقل می‌شوند.
۲ - ترشحات دهانی مثل اوریون و CMV و هاری
۳ - ترشحات تنفسی مثلاً در هنگام صحبت و عطسه و سرفه کردن
ویروس‌های آنفلوانزا در قطرات بزرگ تنفسی منتقل می‌شوند و بنابراین مسافت کمی جابجا می‌شوند ولی مایکوباکتریوم توبرکلوز و آبله مرغان از طریق قطرات بسیار ریز تنفسی و با مسافت‌های طولانی جابجایی می‌شوند.
۴ - مدفوع مثل شیگلا، ژیاودی، روتاویروس و هپاتیت A و همچنین سالمونلا انتریکا تیفی که در صفرا تجمع می‌یابد و از راه مدفوع دفع می‌شود.
۵ - خون مثلاً در معنادان تزریقی یا انتقال خون یا اعمال جراحی یا از طریق بندپایان بی‌مهره. همچنین پلاسمودیوم و آریوویروس‌ها با گزش حشرات منتقل می‌شوند.
۶ - ادرار مثل شیستوزوما هماتوبیوم که در وریدهای مثانه رشد کرده و تخمه‌ها را در ادرار دفع می‌کند.
۷ - مجاری تناسلی مثل عفونت‌های جنسی که از طریق پیشابراه و واژن و سرویکس و رکتوم و حلق گسترش می‌یابند.
۸ - انتقال عمودی از مادر به جنین یا نوزاد
مثلاً عفونت سرخچه در سه ماهه اول باعث مالفورماسیون قلبی و عقب‌ماندگی ذهنی و آب مروارید و کری نوزاد می‌شود ولی در سه ماهه سوم اثرات کمی دارد. همچنین عفونت زیکا در

مولکول‌های سطحی باکتری‌ها که باعث چسبندگی به سلول می‌شوند ادهزین نام دارند. مثلاً استرپتوکوک پیوژن پروتئین F و اسید تیکوئیک دارد که به فیبرونکتین و ماتریکس خارج سلولی می‌چسبند. برخی باکتری‌ها پروتئین فیلامان به نام پیلی دارند. مثلاً E.coli ها باید پیلی P داشته باشند که به Gal روی سلول اپی‌تلیوم اداری (Gal α -4) متصل و ایجاد عفونت اداری می‌کند.

گونوکوک نیز پیلی دارد که اتصال به میزبان را واسطه می‌شود و تغییر در آنتی‌ژن‌های پیلی‌ها باعث فرار گونوکوک از پاسخ ایمنی می‌شود.

۳- توکسین باکتریایی

توکسین‌ها دو نوعند: اندوتوکسین که اجزایی از خود سلول باکتری هستند و اگزوتوکسین که پروتئین‌های ترشح شده از باکتری هستند.

A) اندوتوکسین. لیپوپلی‌ساکارید (LPS) است که جزء دیواره باکتری‌های گرم منفی است. LPS از اسید چرب زنجیره طولانی شبیه لنگر به نام لیپید A و یک رشته مرکزی قندی تشکیل شده است. یک زنجیره کربوهیدراتی به نام آنتی‌ژن O هم به قند مرکزی متصل است.

نکته مهم: آنتی‌ژن O سروتیپ باکتری‌ها را تعیین می‌کند.

لیپید A به CD14 روی لکوسیت‌ها متصل و این کمپلکس به گیرنده TLR4 متصل می‌گردد که سیگنال‌های التهاب ذاتی را تحریک می‌کند.

پاسخ میزبان به LPS تولید سایتوکاین‌ها است ولی اگر غلظت LPS بیش از حد باشد، سایتوکاین‌ها مثل TNF بیش از حد تولید شده و باعث شوک سپتیک و DIC می‌شوند.

B) اگزوتوکسین‌ها به چند دسته تقسیم می‌شوند. الف) آنزیم‌ها مثل پروتئاز و هیالورونیدازها و کواگولاز و فیبرینولیزین. مثلاً توکسین اکسفولیاتیو توسط استاف اورئوس تولید شده و باعث تخریب اپیدرم می‌شود.

ب) توکسین‌های A-B که پیام‌رسانی داخل سلولی یا مسیرهای تنظیمی را تغییر می‌دهند. جزء A زیر واحد فعال آنزیمی و جزء B زیر واحد اتصال است.

باکتری‌هایی مثل ویبریو کلرا، باسیلوس آنتراسیس و کورینه باکتریوم دیفتیری از این نوع توکسین‌ها تولید می‌کنند.

مثلاً توکسین سیاه‌زخم دو زیر واحد متفاوت A به نام فاکتور ادم (EF) و فاکتور کشنده (LF) دارد که بعد از اتصال به زیر واحد وارد سلول می‌شوند و اثرات خود را القا می‌کنند.

القای آپوئتوز سلول میزبان را از بین می‌برد. مثلاً پولیوویروس مانع ساختن پروتئین‌های میزبان می‌شود و یا HSV باعث مهار ساخت DNA و mRNA می‌شود.

۲- پاسخ‌های ایمنی ضد ویروس. لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک برای دفاع علیه عفونت ویروسی اهمیت دارند اما می‌توانند باعث آسیب بافتی نیز شوند مثلاً هپاتیت B باعث تخریب سلول‌های کبد به وسیله سلول‌های T لنفوتوکسیک می‌شود.

۳- تغییر شکل سلول‌های عفونی مثلاً HPV و EBV باعث تغییر کنترل چرخه سلولی و مهار آپوئتوز و ایجاد جهش در سلول میزبان می‌شوند و در نتیجه باعث بقا و رشد سلول می‌گردند.

مکانیسم آسیب ناشی از باکتری‌ها

۱- ویروالانس باکتریایی، یعنی توانایی باکتری در اتصال به میزبان و تهاجم و رها کردن سموم. ویروالانس از چند روش زیر تعیین می‌شود:

A) ژن‌های ویروالانس که جزایر بیماری‌زایی نام دارند مثلاً برخی گونه‌های سالمونلا باعث تب تیفوئید می‌شوند و برخی گاستروانتریت خفیف.

B) پلاسמידها (DNA حلقوی کوچک مستقل) و باکتریوفاژها (ویروس‌ها) عناصر ژنتیکی هستند که فاکتورهای ویروالانس مثل توکسین‌ها و آنزیم‌های عامل مقاومت آنتی‌بیوتیکی را حمل می‌کنند. مثلاً ژن کارباپنماز روی پلاسמידها بین باسیل‌های گرم منفی گسترش یافته و باعث مقاومت آنتی‌بیوتیکی می‌گردد.

C) دریافت اکثریت ژن‌ها. یعنی گونه‌های مختلف به طور هماهنگ یک ژن بزرگ را بیان می‌کنند که در نتیجه این ژن‌های خاص در غلظت بالا باعث ویروالانس می‌شوند. این امر به باکتری‌ها اجازه رشد در مکان‌هایی مثل آبسه یا پنومونی را می‌دهد. مثلاً استاف اورئوس به طور هماهنگ فاکتور ویروالانس را با ترشح پپتیدهای خود القا کننده تنظیم می‌کند.

D) بیوفیلیم‌ها. باکتری‌ها در یک لایه چسبناک پلی‌ساکاریدهای خارج سلولی زندگی می‌کنند که به بافت‌های میزبان یا وسایلی مثل کاتترها و مفاصل مصنوعی می‌چسبند، این بیوفیلیم‌ها باکتری‌ها را از دسترس ایمنی دور می‌کنند. تشکیل بیوفیلیم در اندوکاردیت عفونی و عفونت‌های مفاصل مصنوعی و عفونت تنفسی در فیبروز کیستیک اهمیت دارد.

۲- چسبندگی باکتری به سلول میزبان

روش‌های فرار از ایمنی توسط میکروب‌ها

۱- **تغییر آنتی‌ژن:** مثلاً پایداری کم RNA پلی‌مراز ویروس در HIV و آنفلوانزا و یا مرتب کردن مجدد ژنوم ویروس در آنفلوانزا باعث تغییر آنتی‌ژنی ویروس می‌شود. بورلیا هم از طریق بازآرایی ژن، آنتی‌ژن‌های سطحی خود را تغییر می‌دهند. تریپانوزوما ژن‌های زیادی برای آنتی‌ژن سطحی خود (VSG) دارند که بیان آن را تغییر می‌دهند. همچنین پنوموکوک دارای سروتایپ‌های گوناگون است که پلی‌ساکارید کپسولی متفاوت دارند.

۲- **تغییر پروتئین سطحی:** پپتیدهای ضد میکروبی میزبان شامل دیفنسین و کاتلسیدین و ترومبوسیدین هستند. شیگلاها و استاف اورئوس با ایجاد مولکول‌های سطحی مانع از اتصال پپتیدهای ضد میکروبی میزبان می‌شوند و یا این پپتیدها را غیرفعال می‌کنند.

۳- **غلبه بر آنتی‌بادی‌ها و کمپلمان:**

- باکتری‌های داخل سلولی مثل مایکوباکتریوم توبرکلوز با فعال کردن مسیر فرعی کمپلمان پاسخ کمپلمان را تغییر می‌دهند و کمپلمان‌ها باکتری‌ها را برداشته و وارد منوسیت‌ها می‌کنند و به این ترتیب باکتری در داخل ماکروفاژ زنده مانده و تکثیر می‌شود.
- باکتری‌های مثل شیگلا و E.coli مهاجم و سالمونلا تیفی و مایکوباکتریوم لپر و مایکوباکتریوم توبرکلوز از داخل سلول به عنوان مخفیگاه استفاده می‌کنند.

- لیستریا مونوسیتوزن اسکلت سلولی را دستکاری کرده و مستقیماً از سلول به سلول انتشار می‌یابد.

۴- **مقاومت در برابر فاگوسیتوز و کشندگی در فاگوزوم‌ها**
- کپسول کربوهیدراتی مسطح پنوموکوک و هموفیلوس آنفلوانزا و مننگوکوک مانع از فاگوسیتوز آنها توسط نوتروفیل‌ها می‌شود.

- پروتئین‌های سطحی مثل پروتئین A استاف اورئوس و پروتئین M استرپتوکوک پیوژن باعث مهار فاگوسیتوز می‌گردند.
- مایکوباکتریوم توبرکلوز اتصال فاگوزوم با لیزوزوم را مهار می‌کند و باکتری می‌تواند در داخل ماکروفاژ زنده بماند.

- همچنین لژیونلا یک پروتئین ایجادکننده منفذ به نام لیسترولیزین O و دو فسفولیپاز تولید می‌کند که غشای فاگوزوم را تجزیه می‌کند و از تخریب درون ماکروفاژ جلوگیری می‌کند.
- لژیونلا پروتئین‌هایی ترشح می‌کند که GTP‌های کوچک را تنظیم می‌کند و پیام‌های داخل سلول را تغییر می‌دهند.

ج) سوپراآنتی‌ژن‌ها باعث تحریک تعداد بسیار زیادی از لنفوسیت‌های T و تولید بیش از حد سایتوکاین‌ها می‌شوند و در نتیجه SIRS رخ می‌دهد. مثال آن استاف اورئوس و استرپتوکوک پیوژن هستند که باعث سندرم شوک توکسیک می‌شوند.

د) نوروتوکسین‌ها

مثلاً توسط کلستریدیوم تتانی و کلستریدیوم بوتولینوم تولید و مانع ره‌اشدن نوروترانسمیترها می‌شوند و فلج ایجاد می‌کنند. این سموم باعث مرگ نورون نمی‌شوند، کزاز و بوتولیسم باعث فلج قفسه سینه و دیافراگم می‌شوند.

ه) انتروتوکسین‌ها. مثلاً استاف اورئوس تهوع و استفراغ ایجاد می‌کند، ویبریو کلرا اسهال آبکی حجیم و کلستریدیوم دیفیسیل اسهال خونی ایجاد می‌کند.

اثرات آسیب‌رسان پاسخ‌های ایمنی میزبان

پاسخ ایمنی میزبان می‌تواند باعث آسیب بافتی شود. مثال‌های آن عبارتند از:

۱- التهاب گرانولوماتو مثلاً مایکوباکتریوم توبرکلوز افزایش حساسیت تأخیری و تشکیل گرانولوم می‌دهد و باعث نکروز پنیری و فیبروز می‌شود.

۲- التهاب وابسته به T مثلاً آسیب ناشی از HBV و HCV که باعث آسیب بافت کبد می‌شود. عمدتاً به دلیل پاسخ ایمنی است.

۳- التهاب ایمنی ذاتی: در اینجا گیرنده‌های شناسایی الگو (PRR) به الگوهای مولکولی پاتوژن‌ها (PAMP) متصل و سیستم ایمنی را فعال کرده و باعث آسیب سلول میزبان می‌شوند.

۴- ایمنی هومورال. مثلاً گلوامرولونفریت پس از عفونت استرپتوکوک پیوژن که در اینجا آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن استرپتوکوکی تشکیل کمپلکس‌های ایمنی می‌دهند که در گلوامرول‌های کلیه رسوب می‌کنند.

۵- بیماری‌های التهابی مزمن. مثلاً در بیماری التهابی روده رخداد اولیه نقص اپی‌تلیوم روده است که باعث ورود باکتری‌ها و برخورد آنها با سیستم ایمنی می‌شود.

۶- سرطان. مثلاً ویروس HBV و HCV و باکتری هلیکوباکتر پیلوری ناقل انکوژن نیستند، بلکه با القاء التهاب مزمن و بازسازی بافتی باعث زمینه‌سازی سرطان می‌شوند.

جدول ۷-۹. مکانیسم‌های تغییر آنتی‌ژنی

مکانیسم		مثال
مکانیسم	عامل (عوامل)	بیماری
میزان جهش زیاد	HIV	AIDS
دوباره مرتب‌کردن ژنتیکی ^۱	ویروس آنفلوانزا	آنفلوانزا
	ویروس آنفلوانزا	آنفلوانزا
	روتاویروس	اسهال
بازآرایی ژنتیکی (مثل: نوترکیبی ژن، تغییر ژن، وارونگی مکان خاص)	بورلیا بورگدورفری، نایسریا گونوره	بیماری لایم، گونوره
	گونه‌های تریپانوزوما، گونه‌های پلاسمودیوم	بیماری خواب آفریقایی، مالاریا
تنوع زیاد سروتیپ‌ها	رینوویروس‌ها	سرماخوردگی
	استرپتوکوک پنومونیه	پنومونی، مننژیت

1. Genetic reassortment

می‌دهند که به عنوان طعمه برای گیرنده‌های مهاری سلول NK هستند. هرپس ویروس‌ها می‌توانند MHC-II را نیز تجزیه کنند و باعث اختلال در عرضه آنتی‌ژن به سلول T یاریگر $CD4^+$ می‌شوند.

- ویروس HIV هم می‌تواند سلول‌های T و ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک را آلوده کند و مستقیماً عملکرد آنها را مختل نماید.

الگوهای پاسخ التهابی به عفونت‌ها

نوع تعامل بین میکروب و میزبان ویژگی‌های بافت‌شناسی پاسخ به میکروب را تعیین می‌کند. ۵ نوع الگوی اصلی بافت‌شناسی وجود دارد.

نوع چرکی قبلاً در فصل ۳ آورده شده است. ۴ نوع دیگر عبارتند از:

۱ - التهاب تک‌هسته‌ای و گرانولوماتوز

ارتشاح بینابینی منتشر با غلبه سلول‌های تک‌هسته‌ای نمای تمام فرایندهای التهابی مزمن است ولی گاهی در پاسخ حاد به ویروس‌ها و باکتری‌های داخل سلولی و انگل‌های داخل سلولی دیده می‌شود. اسپیروکت‌ها و کرم‌ها نیز باعث التهاب مزمن می‌شوند.

۵ - فرار از اینفلامازوم

اینفلامازوم جزء پاسخ ایمنی ذاتی است و باعث فعال شدن کاسپازها و تولید IL-1 و IL-18 می‌شود و شکلی از مرگ سلولی به نام پیروپتوز را القا می‌کند.

- یرسینیا و سالمونلا پروتئین‌هایی ترشح می‌کنند که اینفلامازوم را مهار می‌کنند و باعث مهار کاسپاز و سایتوکاین‌ها می‌شوند.

۶ - شکست مسیرهای اینترفرون توسط ویروس‌ها

ویروس‌ها استراتژی‌های متعددی برای مقابله با اینترفرون‌ها پیدا کرده‌اند. مثلاً برخی ویروس‌ها همولوگ گیرنده IFN تولید می‌کنند که به اینترفرون متصل شده و آن را مهار می‌کند.

RIG-1 یک گیرنده سیتوپلاسمی ویروس‌های RNA دورشته‌ای داخل سلولی است. RIG-1 پیام‌رسانی به وسیله گیرنده IFN را مهار می‌کند و مسیر پایین‌دست اینترفرون را مسدود می‌کند و بر دفاع میزبان غلبه می‌کند. همچنین برخی ویروس‌ها مهار کننده‌های سایتوکاین و کموکاین تولید می‌کنند.

۷ - کاهش شناسایی ویروس توسط سلول T

- ویروس‌های DNA دار مثل HSV و CMV و EBV به پروتئین‌های MHC-1 متصل شده و عرضه آنها را تغییر می‌دهند و مانع پاسخ سلول‌های T سیتوتوکسیک می‌شوند.

- هرپس ویروس‌ها همولوگ‌های MHC-1 را بروز

ریفت‌شناسی

در عفونت HBV لنفوسیت‌ها غالبند. در عفونت‌های کرمی ائوزینوفیل‌ها غالبند. در ضایعات سیفیلیسی اولیه و ثانویه پلاسماسل‌ها غلبه دارند.

التهاب گرانولوماتوز با تجمع ماکروفاژهای بزرگ به نام سلول اپی‌تلیوئید مشخص می‌شود که به هم متصل شده و سلول غول‌آسا را تشکیل می‌دهند. گاهی نکروز پنبیری وجود دارد. این واکنش در مایکوباکتریوم توبرکلوز، هیستوپلازما کیسولاتوم و تخم شیشستوزوما دیده می‌شود که در برابر نابودی مقاومت دارند.

۲ - واکنش سائیتوپاتیک - پرولیفراتیو

این نوع معمولاً در ویروس‌ها ایجاد می‌شود و نکروز سلولی یا تکثیر سلولی دیده می‌شود و سلول‌های التهابی کمی وجود دارند.

ریفت‌شناسی

برخی ویروس‌ها مثل هرپس ویروس یا آدنوویروس در داخل سلول تکثیر می‌شوند و انکلوزیون ایجاد می‌کنند.

در برخی ویروس‌ها مثل سرخک و هرپس سلول‌های آلوده به هم متصل و سلول چند هسته‌ای به نام پلی‌کاریون تشکیل می‌دهند.

گاهی آسیب سلول‌های موضعی پوست باعث جداشدن سلول‌های اپی‌تلیوم و تشکیل تاول می‌شود. برخی ویروس‌ها می‌توانند در اپی‌تلیوم تکثیر شوند مثل HPV که زگیل ایجاد می‌کند و یا مولوسکوم کونتازیوزوم که پاپول ناف‌دار ایجاد می‌کند.

۳ - نکروز بافتی

کلستریدیوم پرفرنژنس و برخی دیگر از میکروب‌ها سموم قدرتمندی تولید و باعث نکروز بافتی شدید می‌شوند.

ریفت‌شناسی

در اینجا التهاب کم است و در نواحی نکروتیک از هم گسیختگی و از دست رفتن بازوفیلی هسته و حفظ حدود سلولی دیده می‌شود. کلستریدیوم‌ها معمولاً در اثر ترومای نافذ یا عفونت روده وارد بافت عضلانی می‌شوند. انتاموبا هیستولیتیکا باعث زخم کولون و آبسه کبدی همراه با تخریب بافتی گسترده و نکروز میعانی، بدون وجود التهاب می‌شود. گاهی ویروس‌ها باعث ایجاد نکروز گسترده و التهاب می‌شوند. به عنوان مثال HSV در لوب‌های تمپورال مغز و HBV در کبد باعث نکروز و التهاب

فراوان می‌شوند. همچنین اگزوتوکسین کورینه باکتریوم دیفتریه باعث نکروز اپی‌تلیوم حنجره و تشکیل یک غشای کاذب از سلول‌های نکروتیک در یک اگزودای فیبرینی می‌شود و می‌تواند منجر به خفگی گردد.

۴ - التهاب مزمن و اسکار

التهاب مزمن در بسیاری عفونت‌ها می‌تواند با ترمیم کامل بهبود یابد یا اینکه منجر به اسکار شود.

ریفت‌شناسی

- تخم‌های شیشستوزوما باعث فیبروز شبیه انتهای پپ در کبد یا فیبروز مثانه می‌شوند.

- مایکوباکتریوم توبرکلوز باعث پریکاردیت فشارنده فیبروزی می‌گردد.

عفونت مزمن HBV می‌تواند باعث تشکیل تیغه‌های فیبروزی متراکم و سیروز کبدی شود.

نکته مهم: معمولاً در پاسخ به عفونت چندین نوع واکنش رخ می‌دهند. مثلاً در ریه بیمار ایدزی، عفونت CMV باعث تغییرات سیتولیتیک می‌شود و همزمان عفونت پنوموسیستیس باعث التهاب بینابینی می‌گردد.

نکته مهم: در افراد دچار نقص ایمنی، عدم وجود پاسخ‌های التهابی میزبان باعث احتمال تشکیل نشدن این واکنش‌ها می‌شود.

عفونت در افراد دچار نقص ایمنی ارثی

۱ - بیماران با کمبود آنتی‌بادی مثل آگاما گلوبولینمی وابسته به X عفونت‌های باکتریایی شدید خارج سلولی و عفونت‌های ویروسی مثل روتاویروس و ایتروویروس می‌گیرند.

۲ - بیماران دچار نقص سلول T مستعد عفونت با پاتوژن داخل سلولی و انگل‌ها و ویروس‌ها هستند.

۳ - بیماران دچار نقص اجزای اولیه کمپلمان مستعد باکتری‌های کپسول‌دار مثل پنوموکوک هستند.

۴ - بیماران دچار نقص اجزای انتهایی کمپلمان مستعد عفونت نایسریایی هستند.

۵ - نقص در نوتروفیل‌ها باعث عفونت استاف اورئوس، باکتری‌های گرم منفی و قارچ‌ها می‌شود.

۶ - بیماران دچار جهش در مولکول‌های پایین دست TLR مستعد ابتلا به پنوموکوک هستند.

با باکتری‌های کپسول‌دار مثل پنوموکوک می‌شود.
- سوختگی‌ها پوست را تخریب می‌کنند و باعث عفونت با سودومونا آئروژینوزا می‌شوند.

ریفت‌شناسی

در افراد دچار نقص نوتروفیل و کمپلمان و آنتی‌بادی عفونت‌های باکتریایی بدون ارتشاح نوتروفیل دیده می‌شود.
عفونت ویروسی در افراد دچار نقص ایمنی پاسخ تک‌هسته‌ای ایجاد نمی‌کند ولی اثرات سایتوپاتیک ویروس‌ها (مثل اتصال سلولی یا انکلوزیون) دیده می‌شوند.
در بیماران دچار نقص ایمنی، ارگان‌یسم‌هایی که در حالت طبیعی گرانولوم ایجاد می‌کنند مثل مایکوباکتریوم آویوم، قادر به ایجاد گرانولوم نیستند.

۷ - پاسخ‌های مختل TLR3 با انسفالیت HSV در کودکی همراه است.

۸ - نقص ارثی در IL-17 یا TH17 (مانند جهش در ژن STAT3) با کاندیدیاز پوستی مخاطی مزمن همراه است.

عفونت در نقص ایمنی اکتسابی

مهم‌ترین عامل نقص ایمنی اکتسابی ایدز است که لنفوسیت‌های $CD4^+ T$ را از بین می‌برد و باعث انواع عفونت می‌شود. علل دیگر شامل داروهای شیمی‌درمانی و سرکوب‌کننده ایمنی و همچنین بیماری‌های ارتشاحی مغز استخوان مثل لوسمی هستند.

- افراد مبتلا به فیروز کیستیک و اختلال در پاکسازی تنفسی معمولاً دچار سودومونا می‌شوند.
- فقدان عملکرد طحال در آنمی داسی‌شکل باعث عفونت

